

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Neuroendokrinologische und biochemische Veränderungen,
insbesondere der Dopamin-Rezeptor-Sensibilität, unter
und nach Absetzen neuroleptischer Langzeitmedikation
bei chronisch schizophrenen Patienten: Beziehung zu
Psychopathologie und Spätdyskinesien

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gabriele May

aus

München

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1. VORWORT

Für meine Mutter

2. EINLEITUNG

3. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

3.1	Einleitung	3
3.1.1	Einleitung	3
3.1.2	Einleitung	3
3.1.3	Einleitung	3
3.1.4	Einleitung	3
3.2	Einleitung	4
3.2.1	Einleitung	4
3.2.2	Einleitung	4
3.2.3	Einleitung	4
3.3	Einleitung	5
3.3.1	Einleitung	5
3.3.2	Einleitung	5
3.3.3	Einleitung	5
3.3.4	Einleitung	5
3.3.5	Einleitung	5
3.3.6	Einleitung	5
3.3.7	Einleitung	5
3.3.8	Einleitung	5
3.3.9	Einleitung	5
3.3.10	Einleitung	5
3.3.11	Einleitung	5
3.3.12	Einleitung	5
3.3.13	Einleitung	5
3.3.14	Einleitung	5
3.3.15	Einleitung	5
3.3.16	Einleitung	5
3.3.17	Einleitung	5
3.3.18	Einleitung	5
3.3.19	Einleitung	5
3.3.20	Einleitung	5
3.3.21	Einleitung	5
3.3.22	Einleitung	5
3.3.23	Einleitung	5
3.3.24	Einleitung	5
3.3.25	Einleitung	5
3.3.26	Einleitung	5
3.3.27	Einleitung	5
3.3.28	Einleitung	5
3.3.29	Einleitung	5
3.3.30	Einleitung	5
3.3.31	Einleitung	5
3.3.32	Einleitung	5
3.3.33	Einleitung	5
3.3.34	Einleitung	5
3.3.35	Einleitung	5
3.3.36	Einleitung	5
3.3.37	Einleitung	5
3.3.38	Einleitung	5
3.3.39	Einleitung	5
3.3.40	Einleitung	5
3.3.41	Einleitung	5
3.3.42	Einleitung	5
3.3.43	Einleitung	5
3.3.44	Einleitung	5
3.3.45	Einleitung	5
3.3.46	Einleitung	5
3.3.47	Einleitung	5
3.3.48	Einleitung	5
3.3.49	Einleitung	5
3.3.50	Einleitung	5
3.3.51	Einleitung	5
3.3.52	Einleitung	5
3.3.53	Einleitung	5
3.3.54	Einleitung	5
3.3.55	Einleitung	5
3.3.56	Einleitung	5
3.3.57	Einleitung	5
3.3.58	Einleitung	5
3.3.59	Einleitung	5
3.3.60	Einleitung	5
3.3.61	Einleitung	5
3.3.62	Einleitung	5
3.3.63	Einleitung	5
3.3.64	Einleitung	5
3.3.65	Einleitung	5
3.3.66	Einleitung	5
3.3.67	Einleitung	5
3.3.68	Einleitung	5
3.3.69	Einleitung	5
3.3.70	Einleitung	5
3.3.71	Einleitung	5
3.3.72	Einleitung	5
3.3.73	Einleitung	5
3.3.74	Einleitung	5
3.3.75	Einleitung	5
3.3.76	Einleitung	5
3.3.77	Einleitung	5
3.3.78	Einleitung	5
3.3.79	Einleitung	5
3.3.80	Einleitung	5
3.3.81	Einleitung	5
3.3.82	Einleitung	5
3.3.83	Einleitung	5
3.3.84	Einleitung	5
3.3.85	Einleitung	5
3.3.86	Einleitung	5
3.3.87	Einleitung	5
3.3.88	Einleitung	5
3.3.89	Einleitung	5
3.3.90	Einleitung	5
3.3.91	Einleitung	5
3.3.92	Einleitung	5
3.3.93	Einleitung	5
3.3.94	Einleitung	5
3.3.95	Einleitung	5
3.3.96	Einleitung	5
3.3.97	Einleitung	5
3.3.98	Einleitung	5
3.3.99	Einleitung	5
3.3.100	Einleitung	5

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	PROBLEMSTELLUNG und ZIELSETZUNG	18
3.	PATIENTEN und METHODEN	19
3.1.	Patienten	19
3.1.1.	Diagnosen	19
3.1.2.	Alter und Geschlecht	21
3.1.3.	Ort und Zeit	21
3.1.4.	Allgemeiner körperlicher Gesundheitszustand	23
3.2.	Medikamentöse Vorbehandlung	24
3.2.1.	Neuroleptische Langzeitbehandlung	24
3.2.2.	Letzte neuroleptische Medikation	27
3.2.3.	Anticholinerge Medikation	27
3.3.	Untersuchungen	28
3.3.1.	Blutentnahme	28
3.3.2.	Laborbestimmungen	30
3.3.3.	Psychopathologie	31
3.3.3.1.	AMDP	32
3.3.3.2.	BPRS	35
3.3.3.3.	NOSIE	37
3.3.4.	Nebenwirkungen der Neuroleptika	39
3.3.4.1.	Vegetative, gastrointestinale und neurologische Befunde	39
3.3.4.2.	Extrapyramidalmotorische Symptomatik	39
3.3.4.3.	Spätdyskinesien	41
3.4.	Statistik	43

Digitized by the Internet Archive
in 2026

4.	ERGEBNISSE	44
4.1.	Biochemische Befunde	44
4.1.1.	Glukose-Plasmaspiegel	44
4.1.2.	HGH-Plasmaspiegel	45
4.1.3.	Prolaktin-Plasmaspiegel	50
4.1.4.	Cortisol-Plasmaspiegel	55
4.1.5.	Noradrenalin-Plasmaspiegel	56
4.2.	Psychopathologische Befunde	60
4.2.1.	AMDP	60
4.2.2.	BPRS	64
4.2.3.	NOSIE	65
4.3.	Nebenwirkungen der Neuroleptika	66
4.3.1.	Vegetative Befunde	66
4.3.2.	Gastrointestinale Befunde	66
4.3.3.	Neurologische Befunde	66
4.3.4.	Webster Rating Scale	67
4.3.5.	Simpson Rating Scale	67
4.3.6.	Spätdyskinesien	68
4.4.	Signifikante Korrelationen	71
4.4.1.	HGH und Prolaktin	71
4.4.2.	Prolaktin und Spätdyskinesien	71
4.4.3.	Alter und Spätdyskinesien	73
4.4.4.	Cortisol und Noradrenalin	74
4.4.5.	BPRS und HGH	74
5.	DISKUSSION	76
5.1.	HGH	76
5.2.	Prolaktin	89
5.3.	Noradrenalin	103
5.4.	Psychopathologie	111
5.5.	EPMS und Spätdyskinesien	123
6.	ZUSAMMENFASSUNG	134
7.	LITERATUR	137
8.	ANHANG	160

1. Einleitung

Die Bemühungen um Aufklärung der Ätiologie der Schizophrenie waren in der Vergangenheit gekennzeichnet von miteinander konkurrierenden Theorien. Die biologisch-psychiatrische Forschung ging davon aus, daß die Schizophrenie auf eine genetische und/oder biochemische Ursache zurückzuführen sei (129, 130, 210). Psychoanalytiker und Psychologen suchten nach psychologischen Faktoren (16), während die "sozialkulturellen Schulen" die Ursache der Schizophrenie in soziokulturellen oder psychosozialen Faktoren vermuteten (72, 184). In den letzten 2 Jahrzehnten hat sich demgegenüber die Ansicht durchgesetzt, daß es "die Ursache" der Schizophrenie nicht zu entdecken gilt, sondern daß es zur Genese der Krankheit mehrerer Faktoren bedarf, die zudem von einer gegenseitigen Beeinflussung gekennzeichnet sind.

Auch die biochemische Forschung allein betrachtet war in den letzten Jahrzehnten charakterisiert durch scheinbar sich widersprechende Theorien. So waren verschiedene Hypothesen wie die des "gestörten Katecholaminstoffwechsels" (96, 168), der "gestörten Transmethylierung" (197), die "Melatonin-Harmin"-Hypothese (91) u.a. Gegenstand der biochemischen

Forschung, wobei in der Zwischenzeit - dem Gedanken der multifaktoriellen Genese der schizophrenen Erkrankung entsprechend - die verschiedenen Theorien insbesondere dann von Interesse sind, wenn sie zwar nicht die eine Ursache der Schizophrenie entdeckt zu haben vorgeben und damit zwangsläufig alle Erscheinungen mit dieser Theorie erklären müssen, sondern wenn sie mit anderen Hypothesen gleicher oder völlig anderer wissenschaftlicher Forschung in Übereinstimmung zu bringen sind.

Unter den biochemischen Hypothesen über die Ursache der Schizophrenie nimmt die Dopaminhypothese einen wichtigen Stellenwert ein (157). Diese entwickelte sich seit Entdeckung der Phenothiazin-Derivate wie Promethazin und Chlorpromazin durch französische Pharmakologen und ihre klinische Verwendung durch französische Psychiater in den 50er Jahren (62, 63). Die therapeutische Wirksamkeit dieser Phenothiazin-Derivate bei psychotischen Zustandsbildern führte über pharmakologische Forschungen in Tierversuchen zu weiteren Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften, den

Butyrophenonen (110), womit die auch heute noch wichtigsten zwei Gruppen von Neuroleptika zur Therapie von Psychosen zur Verfügung standen.

Biochemisch-pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß neuroleptische Behandlung zu einer Zunahme von Synthese und Umsatz von Dopamin im Gehirn führen (32, 196). Erklärt wurde dies damit, daß Neuroleptika eine Dopamin("DA")-Receptor-Blockade bewirken (27, 33). Infolge dieser Blockade der DA-Rezeptoren wird kompensatorisch über einen Rückkopplungsmechanismus die Synthese und der Umsatz ("turnover") von Dopamin gesteigert. Diese Hypothese gründet sich u.a. auf tierexperimentelle Untersuchungen, wobei nach Gabe von Phenothiazinen oder Butyrophenonen eine Erhöhung der Katecholamin-Abbauprodukte (Homovanillinsäure) und eine Verringerung der Dopamin-Konzentration im Gehirn festzustellen war (6, 190). Auch beim Menschen kommt es nach Neuroleptika-Gabe zu einer Konzentrationssteigerung von Homovanillinsäure (HVA) im Liquor cerebrospinalis (36, 191).

Unter dem Aspekt, daß Neuroleptika zu einer Dopamin-

Receptor-Blockade führen, konnte eine Nebenwirkung der Neuroleptika, die extrapyramidalmotorische Symptomatik (EPMS), erklärt werden:

Ursprünglich war angenommen worden, daß diese Nebenwirkung - kataleptogene Wirkung beim Tier und extrapyramidalmotorische Wirkung beim Menschen - ein Indikator für die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika sei. Dabei ging u.a. Haase davon aus, daß das Auftreten einer erkennbaren extrapyramidalen Bewegungshemmung in der Feinmotorik, zum Beispiel Handschrift, gekoppelt mit der neuroleptischen Schwelle und somit Voraussetzung für die Wirkung eines Neuroleptikums auf psychotisches Trugeschehen ist (94).

Die extrapyramidal-motorische Symptomatik konnte nun als Nebenwirkung erklärt werden, zu der es aufgrund der Dopamin-Receptor-Blockade kommt, wenn, wie beim Morbus Parkinson - hier allerdings auf der Basis degenerativer Veränderungen in der Substantia nigra mit nachfolgender unzureichender Dopaminsynthese (173) - ein Dopaminmangel an den Rezeptoren vorliegt.

Es resultiert ein medikamentöses Parkinson-Syndrom, welches als Ausdruck des gestörten Gleichgewichts zwischen dopaminergen und cholinergen Neuronen in den Stammganglien und einem funktionellen Überwiegen der cholinergen Neuronensysteme im Striatum die entsprechende hypokinetische Bewegungsstörung zeigt (19, 173).

Die Theorie jedoch, daß es sich bei der Grundstörung der Schizophrenie "nur" um eine Erhöhung der Dopamin-Konzentration an bestimmten Rezeptoren handle, die durch Gabe von Neuroleptika auszugleichen ist (106), ließ sich aufgrund nachfolgender Untersuchungen nicht aufrechterhalten. Bindungsstudien an Autopsiematerial verstorbener schizophrener Patienten ergaben eine höhere Bindung von Haloperidol und Spiroperidol an verschiedenen Hirnstrukturen (54, 143). Dies könnte als Vermehrung der Anzahl der Dopamin-Rezeptoren interpretiert werden und die Ursache einer gesteigerten Aktivität des Dopamin-Systems sein (1).

Noch wesentlicher erscheinen neue Erkenntnisse, daß der Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer

Rezeptoren und nicht nur der Menge der Überträger-substanz eine wichtige Rolle zukommt. So wird heute die Dopamin-Hypothese weniger unter dem Gesichtspunkt des Dopamin-Überschusses als vielmehr einer gesteigerten Empfindlichkeit des postsynaptischen Dopamin-Receptors ("supersensitivity") diskutiert (172). Mit Hilfe neuroendokrinologischer Methoden wurde eine Untersuchung der Empfindlichkeit bestimmter Rezeptoren möglich. Auch wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Dopamin-Neuronen-Systeme im ZNS differenziert (216), so daß neue Überlegungen anzustellen waren, an welchen dieser dopaminergen Neuronen die therapeutische Wirksamkeit der Neuroleptika stattfindet beziehungsweise wo durch Neuroleptika lediglich unerwünschte Nebenwirkungen erzielt werden (93).

Wichtige Erkenntnisse in diesem Zusammenhang brachte die Entdeckung des Clozapin, ein trizyclisches Pharmakon, das die antipsychotische Wirksamkeit von Neuroleptika (85), nicht jedoch die begleitende Nebenwirkung der Neuroleptika, extrapyramidal-motorische Störungen besitzt (9, 12). Aufgrund dieses fehlenden Einflusses auf das extrapyramidal-motorische System mußte zunächst die Richtigkeit der Dopamin-

Hypothese in Frage gestellt werden, dabei ausgehend von der Vermutung, daß bei nicht vorhandener extrapyramidal-motorischer Symptomatik - wie im Falle von Clozapin - die Grundstörung der Schizophrenie nicht in der dopaminergen Neurotransmission zu suchen sei. Nach den oben erwähnten Differenzierungen dopaminerger Neuronensysteme hält man es heute jedoch für wahrscheinlich, daß der Ort antipsychotischer Wirkung der Neuroleptika nicht die Dopamin-Neuronen des nigrostriären Systems sondern DA-Neurone des mesolimbischen beziehungsweise mesocorticalen Systems sind (198). Die EPMS wäre somit ein unerwünschter Nebeneffekt, nachdem eine alleinige Beeinflussung dopaminerger Neuronen im mesolimbischen und mesocorticalen System nicht möglich ist.

Nachdem aufgrund der zur Verfügung stehenden technischen Untersuchungsmöglichkeiten eine direkte Aufklärung des neuroleptischen Wirkmechanismus im mesolimbischen beziehungsweise mesocorticalen System nicht möglich ist, kam es zu einer Intensivierung der neuroendokrinen Forschung. Dopaminerge Neurone im Hypothalamus (N. arcuatus) und im tubero-

infundibulären System des Hypothalamus eignen sich als Modell zur Überprüfung der Hypothese, ob der Schizophrenie eine Störung der dopaminergen Strukturen im mesolimbischen System zugrundeliegt (139).

Die Sekretion der Hypophysen-Vorderlappen-Hormone wird durch sogenannte Releasing-Faktoren des Hypothalamus reguliert. Die Freisetzung dieser Releasing-Faktoren wiederum wird beeinflusst von dopaminergen Neuronen, so daß damit die Sekretion aller HVL-Hormone einer zentralen dopaminergen Beeinflussung unterliegt (24, 103).

Die Sekretion des Prolactin, eines der HVL-Hormone, unterliegt einer tonischen Hemmungs-Kontrolle durch den Hypothalamus (209). Dopamin, das in den tubero-infundibulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert wird (84), erreicht entlang seiner Axone die eminencia mediana des Hypothalamus, wo die Sekretion in die Portalcapillarien der Hypophyse erfolgt. Das Blut des Portalgefäßsystems, in dem hohe Dopamin-Konzentrationen gemessen wurden (18), perfundiert sodann den HVL, wo das Dopamin seinen hemmenden Einfluß auf

die Prolactin-speichernden lactotrophen Zellen ausübt (147). Zusätzlich zu seinem schnellen supprimierenden Effekt auf die Prolactin-Ausschüttung hemmt Dopamin (nach 10 - 24 Stunden) die Prolactin-Synthese (147, 151). Obwohl andere Autoren der Ansicht sind, daß weitere Prolactin-Inhibiting-Factors existieren, scheint es gesichert, daß Dopamin der wichtigste physiologische Faktor ist (147, 208).

Diesen hemmenden Einfluß auf die Prolactin-Sekretion üben auch Dopamin-Agonisten wie L-Dopa (126) oder Apomorphin (182) aus. Dopamin-Antagonisten wie Neuroleptika (sowie Dopamin-Synthese-Inhibitoren) hingegen verhindern durch Blockade der DA-Rezeptoren im tubero-infundibulären System (TIS) die dopaminerg vermittelte Hemmung der Prolactin-Sekretion (79, 142, 147, 192), was zu einem schnellen und hohen Anstieg der Prolactin-Ausschüttung führt (22, 38, 81, 220).

Diesem Prolactin-Anstieg durch DA-Receptor-Blockade entspricht die klinisch bekannte Nebenwirkung der Neuroleptika, Galaktorrhoe und Amenorrhoe (19). Anhand peripherer Hormonbestimmung im Blut läßt sich das Ausmaß postsynaptischer Dopamin-Receptor-Blockade

bestimmen.

Die Empfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren läßt sich mittels neuroendokriner Stimulationstests überprüfen. Nachdem dopaminerge Neuronen auch die Freisetzung des Wachstumshormons (HGH)-Releasing-Faktors im Hypothalamus mit beeinflussen (82, 148), eignet sich die Bestimmung des HGH-Plasmaspiegels nach Stimulation der Dopamin-Rezeptoren mit Hilfe von Dopamin-Agonisten dazu, Aussagen über Dopamin-Rezeptoren-Empfindlichkeit zu treffen.

Mit Apomorphin steht seit Entdeckung seiner spezifisch dopaminomimetischen Eigenschaften durch Ernst 1967 (67) ein solcher direkter Dopamin-Rezeptoren-Stimulator zur Verfügung (7), der eine Erhöhung des HGH- (25, 132) und eine Erniedrigung des Prolactin-Plasmaspiegels (133) bewirkt. Die klinische Anwendung von Apomorphin erfolgte über Jahrzehnte vorwiegend wegen seiner emetischen Wirkung. Weitere Wirkungen nach Verabreichung von Apomorphin an gesunde Personen bestehen in vegetativen Veränderungen (Bradykardie, Hyper-salivation, Hypotension, Transpiration u.ä.), in

Veränderungen der Vigilanz wie Gähnen, Sedation, Schläfrigkeit (42, 76) sowie psychischen Veränderungen wie Traurigkeit, Müdigkeit (43). Diese Symptome erscheinen nicht, wenn eine Vorbehandlung mit Neuroleptika besteht, woraus zu schließen wäre, daß die nach Apomorphin-Applikation zu beobachtenden Wirkungen von einer Dopamin-Rezeptoren-Stimulation vermittelt werden.

Bei psychopathologisch auffälligen Patienten wurden nach Verabreichung von Apomorphin häufig Verbesserungen des psychischen Status festgestellt (43, 194, 203). Diese "antipsychotischen" Eigenschaften von Apomorphin sind dosisabhängig, wobei davon auszugehen ist, daß von der Höhe der Dosis abhängt, welcher Typ der Dopamin-Rezeptoren stimuliert wird: bei Tierversuchen fand man den Effekt der Hypermotilität und Stereotypien nach hohen Apomorphin-Dosen (67), was der Stimulation der sogenannten "klassischen post-synaptischen DA-Rezeptoren" entspricht, nachdem diese Haltung und Motilität mitkontrollieren (45). Niedrige Apomorphin-Dosen hingegen verursachten ein gehemmtes Verhalten wie Sedation (65), was der

Stimulation eines anderen Typen von Dopamin-Receptoren zugeschrieben wird, die man als sogenannte "Autoreceptoren", "präsynaptische" oder auch "self-inhibitory"-Receptoren bezeichnete (33, 66, 120).

Die Stimulation des letztgenannten Typen von Dopamin-Receptor scheint für die psychopathologische Verbesserung mit entscheidend zu sein, nachdem die Stimulation von präsynaptischen DA-Receptoren mit geringen Dosen von Apomorphin zu einer verringerten Dopaminfreisetzung führt (45) und somit als Konsequenz in der Abnahme dopaminerg vermittelter Neurotransmission den gleichen Effekt wie eine neuroleptische Behandlung zeigt (121, 196).

Die oben erwähnte Erhöhung des HGH-Plasmaspiegels nach Apomorphin-Stimulation zeigte sich bei akut schizophrenen, unbehandelten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schneller (179) und war signifikant größer (172), was auf eine Überempfindlichkeit von Dopamin-Receptoren hinweisen

könnte.

Unter anderem Gesichtspunkt sind ähnliche HGH-Befunde bei chronisch-schizophrenen Patienten zu sehen, die mit Neuroleptika langzeitbehandelt waren und dann von diesen Medikamenten abgesetzt wurden. Dies wurde damit erklärt, daß dopaminerge Rezeptoren nach langjähriger Blockade durch Neuroleptika denerviert und damit überempfindlich gegenüber endogenem Dopamin sind (104, 123). Durch eine vermehrte dopaminerge Neurotransmission, die dem Absetzen von Neuroleptika folgt, werden striäre Neurone in ihrer inhibitorischen Wirkung auf den motorischen Kortex so stark beeinträchtigt, daß Hyperkinesen auftreten (88).

Neuroleptisch verursachte Hyperkinesen wurden erstmals von Schönecker als "eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen-Applikation" 1957 beschrieben (187). Sie treten häufig, aber nicht ausschließlich nach Langzeitbehandlung mit antipsychotischen Medikamenten auf (5) und wurden daher als Spätdyskinesien ("tardive dyskinesia") bezeichnet (74).

Das klinische Bild von Spätdyskinesien ist charakterisiert durch unwillkürliche hyperkinetische Bewegungen meist im Bereich der Mund- und Gesichtsmuskulatur (215). Auch choreo-athetoide Bewegungsstörungen von Kopf, Rumpf und Extremitäten gehören zur Symptomatik von Spätdyskinesien (47, 206).

Spätdyskinesien können als reversible (214) oder als irreversible (48) Bewegungsstörungen auftreten und in der vorstehend geschilderten Überempfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren im Corpus striatum ihren Ursprung haben. Eine wesentliche Unterstützung dieser Hypothese wurde bisher vor allem durch Tierversuche geliefert (89, 204, 218).

Weitere Untersuchungen, die zum Zweck der Überprüfung der Dopamin-Receptor-Supersensitivity-Hypothese mit hohen Dosen von Apomorphin angestellt wurden, zeigten bei einem Teil der schizophrenen Patienten eine - von der Stimulation postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren erwartete - Verschlechterung des psychischen Status (46), auch konnten so Psychosen provoziert werden (199). Beides kann als Dopamin-Receptor-Überempfindlichkeit im mesolimbischen System interpretiert

werden und unterstützt die angenommene Hypothese. Allerdings sind diese Apomorphin-Studien mit Einschränkungen zu sehen, nachdem manche Patienten gleichzeitig mit L-Dopa behandelt waren, bei anderen wies die psychotische Symptomatik (Verwirrung, Agitation, Halluzinationen u.a.) eher auf eine hirnorganische Störung als auf Schizophrenie hin.

Gegenstand der biochemischen Schizophrenie-Forschung waren und sind auch Veränderungen in anderen Neurotransmitter-Systemen wie im Noradrenalin (NA)-, Serotonin (5-HT)- und γ -Aminobuttersäure (GABA)-System.

Neben Untersuchungen über Enzymveränderungen bei NA-Synthese und Abbau kommen den Autopsiebefunden am Gehirngewebe schizophrener Patienten große Bedeutung zu. Erhöhte Noradrenalin-Konzentrationen im Nucleus accumbens paranoid-schizophrener Patienten wurden zuerst von Farley et al. (73) festgestellt und von anderen Autoren bestätigt (21, 34). Die Resultate bei Untersuchungen der Noradrenalin-Konzentrationen und seiner Metaboliten in Liquor, Blut und Urin

geben ein weniger einheitliches Bild:

Bei akut psychotischen Patienten wurden erhöhte Noradrenalin-Plasmaspiegel festgestellt (4), auch die Konzentration des Noradrenalin im Liquor war erhöht (131).

Diese Ergebnisse stehen allerdings im Gegensatz zu Untersuchungsbefunden, die bei chronisch schizophrenen Patienten eine erniedrigte Ausscheidung von MHPG im Urin fanden.

Die Frage, sowohl ob das noradrenerge System Anteil hat an der Genese der Schizophrenie als auch, ob ein derartiger Anteil sich als Hypofunktion, wie dies beispielsweise die Schizophrenie-Theorie von Wise und Stein (223) impliziert (auch eine postulierte Noradrenalin-Receptor-Überempfindlichkeit hätte diesen Effekt) oder aber als Hyperfunktion manifestiert, ist derzeit ungeklärt.

Die meisten Neuroleptika verfügen über starke periphere α -adrenerge receptorblockierende Eigenschaften (122). Über einen feed-back-Mechanismus werden prä-

synaptische noradrenerge Neuronen aktiviert, was zu einem gesteigerten Noradrenalin-turnover führt. Ein solcher Effekt von Neuroleptika konnte in Tierversuchen gezeigt werden (8, 15 28). Beim Menschen wurde nach Behandlung mit Neuroleptika wie Clozapin und Sulpirid ein Anstieg der Noradrenalin-Plasmaspiegel beobachtet (185). Auch chronisch-neuroleptische Behandlung führt zu - möglicherweise kompensatorisch - erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegeln, wohingegen die MHPG-Konzentration im Liquor nach neuroleptischer Dauermedikation normal zu sein scheint (225).

Für diese Untersuchungen gilt jedoch wie auch für die Untersuchungen im dopaminergen System, daß die biochemischen Befunde verschiedener Autoren häufig einander widersprechen und daß weitere Untersuchungen - insbesondere der vielfältigen Wechselbeziehungen der verschiedenen Neurotransmittersysteme - notwendig sind.

2. Problemstellung und Zielsetzung

Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie geht davon aus, daß gesteigerte dopaminerge Aktivität psychotischer Symptomatik zugrundeliegt.

Als pathophysiologische Basis der Spätdyskinesien wird ebenfalls eine gesteigerte Dopamin-Rezeptor-Empfindlichkeit diskutiert. Diese These folgt Beobachtungen in Tierversuchen, daß nach Absetzen von Neuroleptika eine gesteigerte Antwort auf Dopamin-Agonisten wie Apomorphin eintrat, erkennbar an stereotypen Bewegungen u.a. (89, 204). Die Resultate beim Menschen sind uneinheitlich, teilweise widersprechen sie einander.

Es war das Ziel dieser Studie, die nach Neuroleptika-Entzug bei chronisch schizophrenen, langzeitbehandelten Patienten auftretenden biochemischen und neuroendokrinen Veränderungen nach DA-Rezeptor-stimulation mit Apomorphin zu untersuchen und mit psychopathologischem und neurologischem Status zu vergleichen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1. Diagnosen

Es wurden 18 chronisch-schizophrene Patienten mit unterschiedlichen Defektsyndromen untersucht. Dabei wurden diagnostisch 4 Defektsyndrome unterschieden: Gruppe 1 - Defekt bei chronisch-paranoider Schizophrenie mit/ohne First Ranks ("FR") nach K. Schneider (188); Gruppe 2 - Hebephrener Defekt mit/ohne First Ranks/paranoid-halluzinatorische Symptomatik ("PHS")/Katatone Symptomatik ("KS"); Gruppe 3 - Defekt/Oligophrenie, frühere paranoid-halluzinatorische Symptomatik; Gruppe 4 - Defekt bei paranoider Entwicklung. Einen Überblick über die diagnostische Einordnung der einzelnen Patienten gibt Tabelle 1, Seite 20.

Diagnostik und Auswahl der Patienten wurden von einem Psychiater vorgenommen. Die Patienten wurden ausgewählt nach folgenden Gesichtspunkten:

Tab. 1 Diagnostische Einordnung der untersuchten Defektsyndrome

1) Defekt bei chronisch paranoider Schizophrenie		2) Hebephrener Defekt		3) Defekt/oligo- phrenie und frühere PHS	4) Defekt bei paranoider Entwicklung
1 a) mit FR	1 b) ohne FR	2 a) ohne PHS/KS/FR	2 b) mit PHS/KS/FR		
Pat. 8 H.G.	Pat. 10 K.R. Pat. 15 E.L. Pat. 13 W.T. Pat. 18 F.E.	Pat. 6 R.D. Pat. 16 L.M. Pat. 17 B.J.	Pat. 7 W.X.	Pat. 1 F.P. Pat. 3 B.L. Pat. 4 H.A. Pat. 5 L.J. Pat. 11 K.W.	Pat. 12 B.K.
	Pat. 2 F.A. ...>	Pat. 14 K.T. ...> Pat. 9 F.P. ...>			

1. Langjährige neuroleptische Vorbehandlung
2. Ausschluß eines organischen Hirnschadens sowie einer Endokrinopathie
3. Ausschluß einer Hormontherapie.

Die Patienten gaben ihr informiertes Einverständnis zu der Studie.

3.1.2. Alter und Geschlecht

Untersucht wurden 14 männliche und 4 weibliche Patienten. Das Alter der männlichen Patienten lag zwischen 25 und 56 Jahren, sie waren im Durchschnitt 39 ± 10 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 43 ± 9 Jahren.

Die individuellen Daten der einzelnen Patienten ergeben sich aus Tabelle 2, Seite 22.

3.1.3 Ort und Zeit

Die Untersuchungen wurden durchgeführt auf zwei geschlossenen Stationen des Bezirkskrankenhauses Regensburg (Direktor H. Maier). Die erste Untersuchung

Tab. 2 Geschlecht, Alter, Gewicht, Puls, Blutdruck und neuroleptische Vorbehandlung der Patienten

Pat. Nr.	Initialen	Sex	Alter	Gewicht	Puls	RR (mm HG)	Neuroleptische Medikation			Aktuelle Medikation	Letzte Dosis/Tage (CPE)
							Dauer (Jahre)	Präparate (Anzahl)	Gesamtdosis (CPE)		
1	F.P.	♂	34	92	78	110/75	7	5	934.850	Thioridazin	200
2	F.A.	♂	56	68	84	100/70	4	3	606.791	Haldol	452
3	B.L.	♂	38	96	90	130/90	10,5	10	1.484.089	Laevomepromazin	631
4	H.A.	♂	54	75	76	125/75	15,5	9	1.808.272	Haldol	414
5	L.J.	♂	32	75	112	110/75	3,5	7	2.087.982	Laevomepromazin	75
6	R.D.	♂	36	80	90	140/100	17,5	10	3.603.217	Haldol	433
7	W.X.	♂	30	71	84	120/80	10	10	1.730.398	Laevomepromazin	182
8	H.G.	♂	48	74	72	120/80	20	7	5.575.510	Perphenazin	1.800
9	F.P.	♂	45	70	72	125/75	19	13	2.172.251	Laevomepromazin Benperidol	2.299
10	K.R.	♂	39	85	60	105/75	16	9	4.521.907	Haldol, Promethazin Chlorprothixen	
11	K.W.	♂	29	75	76	125/75	11,5	9	2.518.077	Benperidol Laevomepromazin	2.925
12	B.K.	♂	49	87	64	120/75	3,5	5	910.990	Haldol	2.322
13	W.T.	♀	50	52	84	120/80	22	10	4.773.938	Promethazin Haldol	559
14	K.T.	♀	40	63	60	100/75	22,5	15	2.677.395	Perfluridol Benperidol	2.400
15	E.L.	♀	49	75	88	125/80	17,5	10	1.756.704	Thioridazin Benperidol	3.138
16	L.M.	♀	31	65	80	115/80	4,5	10	2.143.503	Clophenthixol Thioridazin	684
17	B.J.	♂	25	75	68	115/85	8	6	2.608.820	Fluspirilene Benperidol	9.683
		♂								Clophenthixol Laevomepromazin	6.310

fand im April 1980 statt unter neuroleptischer Behandlung, die weiteren Termine waren 12 und 30 Tage nach Absetzen der neuroleptischen Therapie im Mai und Juni 1980.

3.1.4. Allgemeiner körperlicher Gesundheitszustand

Die Patienten waren bei einer orientierenden klinischen Untersuchung unauffällig. Es lagen keine pathologischen Befunde bezüglich der Routine-Laborwerte vor.

Die mittlere Pulsfrequenz der Patienten betrug $79 \pm 13/\text{min}$, bei einem Patienten lag mit $112/\text{min}$ eine tachykarde Pulsfrequenz vor.

Der Blutdruck wurde nach einstündiger Liegezeit gemessen und ergab Durchschnittswerte von $119 \pm 11 \text{ mm Hg}$ systolisch und $79 \pm 7 \text{ mm Hg}$ diastolisch. Bei einem Patienten bestand mit einem RR von $140/100 \text{ mm Hg}$ eine Grenzwerthypertonie.

3.2. Medikamentöse Vorbehandlung

3.2.1. Neuroleptische Langzeitmedikation

Die Patienten waren im Durchschnitt $12 \pm 6 \frac{1}{2}$ Jahre neuroleptisch vorbehandelt, wobei die kürzeste Medikationsdauer $3 \frac{1}{2}$ Jahre, die längste $22 \frac{1}{2}$ Jahre betrug. 61 % der Patienten waren länger als 10 Jahre neuroleptisch vorbehandelt. Bei den vorstehenden Zahlen waren die Krankenakten des Bezirkskrankenhauses Regensburg Berechnungsgrundlage. Unberücksichtigt mußten Aufenthalte in anderen psychiatrischen Kliniken und dortige medikamentöse Behandlung bleiben, so daß die Gesamtdauer der Neuroleptikaeinnahme als häufig länger anzusetzen ist.

Die verordneten Medikamente setzten sich aus allen neuroleptischen Grundsubstanzen zusammen, insgesamt kamen 22 verschiedene Substanzen zur Anwendung. Hierbei variierte beim einzelnen Patienten die Medikation innerhalb der Behandlungsdauer von durchschnittlich $8,6 \pm 2,9$ bis zu maximal 15 verschiedenen Präparaten.

Um die individuelle Gesamtdosis der den einzelnen Patienten verordneten Neuroleptika errechnen zu können, wurden die Angaben von 5 Autoren über die neuroleptische Potenz der oben genannten 22 verschiedenen Präparate zusammengestellt (52, 53, 59, 90, 94) und in Relation zu Chlorpromazin (Megaphen^R) gesetzt. Dies steht bekanntlich an der Grenze zwischen schwacher und mittelstarker neuroleptischer Potenz. In der folgenden Aufstellung sind die zur Anwendung gekommenen Neuroleptika nach zunehmender neuroleptischer Potenz angeordnet (Tabelle 3).

Des weiteren wird aufgeführt, in welcher prozentualen Häufigkeit diese Neuroleptika den Patienten verordnet wurden.

Nach Errechnung der Gesamtdauer der neuroleptischen Behandlung sowie der Gesamtdosis der vom einzelnen Patienten eingenommenen Neuroleptika, bezogen auf Chlorpromazin, ergaben sich die in Tabelle 2, Seite 22. aufgeführten Gesamtdosen pro Patient.

Diese neuroleptische Gesamtdosis liegt bei durchschnittlich 2.552.763,6 $\pm$ 1.412.198 CPE.

Tabelle 3 Neuroleptische Potenz der 22 verordneten Neuroleptika in Chlorpromazin-Einheiten (CPE) und prozentuale Häufigkeit der Verordnung

generic name	Handelsname	CPE	%
Chlorpromazin	Megaphen	1	7,6
Clozapin	Leponex	0,5	0,6
Laevomepromazin	Neurocil	0,8	9,5
Sulforidazin (TPN12)	Inofal	0,8	0,6
Floropipamid	Dipiperon Piperonyl	0,9	1,9
Promethazin	Atosil	1	7,0
Thioridazin	Melleril	1	8,2
Chlorprothixen	Taractan Truxal	2	10,1
Clopenthixol	Ciatyl	2,5	2,5
Periciazin	Aolept	5	1,9
Thiopropazat	Vesitan	10	0,6
Perphenazin	Decentan	14,5	3,2
Penfluridol	Semap	25,5	0,6
Thiothixen	Orbinamon	27	1,9
Reserpin	Sedaraupin Phasein	30	6,3
Haloperidol	Haldol	69	10,8
Fluphenazin	Dapotum Lyogen Omca	72	7,6
Pimozide	Orap	81,5	1,3
Flupenthixol	Fluanxol	87,5	0,6
Trifluoperidol	Triperidol	162,5	5,0
Fluspirilene	Imap	167	3,2
Benperidol	Glianimon	300	8,9

3.2.2. Letzte neuroleptische Medikation

Die erste Untersuchung wurde unter Neuroleptika-Behandlung der Patienten durchgeführt. Aus der Tabelle 2, Seite 22, ergeben sich die zuletzt eingenommenen Medikamente sowie deren Dosierung bezogen auf Chlorpromazin-Einheiten.

Die Patienten waren durchschnittlich mit 1.979 ± 2.475 CPE pro Tag behandelt. Die männlichen Patienten lagen dabei mit durchschnittlich 1.409 ± 1.689 CPE wesentlich niedriger als die Frauen, die durchschnittlich 3.377 ± 4.414 CPE pro Tag verordnet bekommen hatten.

3.2.3. Anticholinerge Medikation

Wegen der therapeutisch unerwünschten, unter Neuroleptika häufig auftretenden extrapyramidal-motorischen Symptome wie Frühdyskinesien und neuroleptisch bedingtes Parkinson-Syndrom waren mit Ausnahme von zwei Patienten alle Patienten während ihres Klinikaufenthaltes anticholinergisch behandelt worden.

Zur Anwendung kamen dabei die Antiparkinsonmittel Biperiden, Orphenadrin und Methixen. Zur Errechnung der Wirkungsstärke dieser Anticholinergica wurden die Angaben verschiedener Autoren (19, 78, 83, 177) über die mittlere Tagesdosierung im Sinne einer Erhaltungsdosis verglichen und auf Biperiden bezogen. Dabei ergab sich für Methixen ein Umrechnungsfaktor von 0,8, für Orphenadrin von 0,1.

Nach Umrechnung in Biperiden-Einheiten ergab sich eine durchschnittliche Gesamtdosis an anticholinerger Medikation von $16.623,06 \pm 8.087,3$.

3.3. Untersuchungen

3.3.1. Blutentnahme

Die Patienten wurden dreimal untersucht: am Tag 0 unter neuroleptischer Medikation (Einnahme der entsprechenden aktuellen Dosis am Abend zuvor); am Tag 12, das heißt 12 Tage nach Absetzen der Neuroleptika; am Tag 30, 30 Tage nach Neuroleptika-Entzug.

Die Blutentnahme begann morgens um 8 Uhr nach Anlegen eines intravenösen Verweilkatheders (Medicut), wobei die Patienten zu diesem Zeitpunkt nüchtern waren.

Insgesamt wurde den Patienten 11 mal Blut entnommen zu den Zeiten $t = -60, -30, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90$ und 120 Minuten. Vor jeder Blutentnahme wurden Puls und Blutdruck gemessen. 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn ($t = 60$) wurde den Patienten unmittelbar nach der dritten Blutentnahme 0,5 mg Apomorphin subcutan injiziert.

Zur Bestimmung von HGH und Glucose wurden die 15-minütigen Blutentnahmen herangezogen; für die Cortisol- und Noradrenalin-Bestimmungen wurde in 60-minütigem Abstand Blut entnommen ($t = -60, 0, 60$). Die Blutentnahmen zur Prolaktin-Plasmabestimmung erfolgten 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn ($t = -30$) sowie 60 und 120 Minuten nach Apomorphinapplikation.

Während der dreistündigen Blutentnahmen mußten die Patienten im Bett liegen und durften nicht schlafen.

Alle Blutentnahmen wurden bis zum Zentrifugieren in

Eis gestellt. Bis zur Bestimmung der Glucose-, HGH-, Prolaktin- und Cortisol-Werte wurde das Plasma bei -40°C eingefroren, für Noradrenalin bei -60°C . Um die Oxidation von Noradrenalin zu vermeiden, wurde unmittelbar nach Blutentnahme reduziertes Glutathion als Antioxidans zugefügt.

3.3.2. Laborbestimmungen

HGH und Prolaktin wurden radioimmunologisch bestimmt mittels einer hochspezifischen Doppel-Antikörper-Methode.

Cortisol wurde ebenfalls radioimmunologisch mit einem hochspezifischen Cortisol-Antiserum bestimmt, das eine minimale Kreuzreaktivität gegenüber anderen natürlich vorkommenden Steroiden besitzt.

Die Bestimmung von Noradrenalin erfolgte mit HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) und anschließender elektrochemischer Detektion. Der eigentlichen Trennung der Katecholamine muß ein Reinigungs- und Konzentrations-schritt vorangestellt werden. Aus 1 ml Plasma werden die Katecholamine selektiv an Al_2O_3 (Aluminiumoxid) adsorbiert und mit HCl in einem geringen Volumen von $100\ \mu\text{l}$

desorbiert. Die Trennung der Katecholamine wird anschließend auf einer Kationenaustauschersäule (Nucleosil 5 SA MN) mit einem Acetat-Citrat-Puffer als Eluenten durchgeführt. Die Detektion erfolgte elektrochemisch mit einem Detektor und einer "Glassy Carbon"-Elektrode gegenüber einer Ag/AgCl Elektrode.

Die Konzentration des Noradrenalins wurde anhand der Peak-Höhen gegenüber einem internen und externen Standard errechnet.

3.3.3. Psychopathologie

Die psychopathologische Symptomatik der Patienten wurde mit Hilfe dreier Systeme beurteilt: AMDP-System (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation

in der Psychiatrie), BPRS-System (Brief Psychiatric Rating Scale - Kurze Psychiatrische Beurteilungsskala) und NOSIE (Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation - Skala zur Beobachtung stationärer Patienten durch das Pflegepersonal).

Die Exploration nach dem AMDP- und BPRS-System wurde an allen 3 Untersuchungstagen vom gleichen Psychiater in Zusammenarbeit mit zwei weiteren Psychiatern durchgeführt. Die NOSIE-Skalen wurden vom zuständigen Stationspflegepersonal ausgefüllt.

3.3.3.1. AMDP

Der psychische Befund nach dem AMDP-System wurde auf dem 1979 erneuerten Markierungsbogen mit 100 Einzel-Items dokumentiert (11), wobei in der Beurteilung der Ausprägung eines psychopathologischen Symptoms zwischen "leicht - mittel - oder schwer ausgeprägt" bzw. "nicht vorhanden" unterschieden wurde. Aus den erfaßten Daten wurden 9 Syndromscores durch Addierung der entsprechenden Einzelsymptome in ihrer Ausprägung gebildet.

Die für das Syndrom charakteristischen Symptome basieren auf einer Zusammenstellung von Angst sowie der Clusteranalyse von Baumann (17) und Mombour (161). Die auf dem neuen Dokumentationsbeleg hinzugekommenen bzw. weggefallenen Items wurden den zutreffenden Syndromen zugeordnet (Tabelle 4). Der AMDP-Syndromscore V (Somatisch-depressives Syndrom) wurde nicht erhoben.

Tabelle 4 9 Syndrom-Scores nach dem AMDP-System
mit den charakteristischen Einzel-Items

- I Apathisches Syndrom
 - gehemmt - verlangsamt - Gefühl der Gefühllosigkeit - affektarm - Verarmungsgefühle - antriebsarm
 - antriebsgehemmt

- II Halluzinat.-desintegratives Syndrom
 - systemat. Wahn - Wahndynamik - Stimmenhören
 - andere akust. Halluzinationen - optische Halluzinationen - Körperhalluzinationen - Geruchs-/Geschmackshalluzinationen - Derealisation
 - Depersonalisation - Gedankenausbreitung
 - Gedankenentzug - Gedankeneingebung - andere Fremdbeeinflussungserlebnisse

Tabelle 4 Fortsetzung

- III Hostilitätssyndrom
- Mißtrauen - dysphorisch - gereizt - motorisch unruhig - Aggressivität - Mangel an Krankheitsgefühl - Mangel an Krankheitseinsicht - Ablehnung der Behandlung
- IV Manisches Syndrom
- Gedankendrängen - ideenflüchtig - inkohärent/zerfahren - Neologismen - euphorisch - gesteigerte Selbstwertgefühle - antriebsgesteigert
 - motorisch unruhig - logorrhöisch - soziale Umtriebigkeit
- VI Paranoides Syndrom
- eingeengt - Vorbeireden - inkohärent/zerfahren
 - Neologismen - Wahnstimmung - Wahn-Wahrnehmung
 - Wahn-Einfall - Wahn-Gedanken - Beziehungswahn
 - Beeinträchtigungs-/Verfolgungs-Wahn
 - Größenwahn - Parathymie
- VII Katatonies Syndrom
- gesperret/Gedankenabreißen - affektstarr
 - antriebsarm - Parakinesen - maniert/bizarrr
 - mutistisch - sozialer Rückzug - pflegebedürftig
- VIII Gehemmt-depressives Syndrom
- Auffassungsstörungen - Merkfähigkeitsstörungen - Gedächtnisstörungen - Grübeln
 - Schuldwahn - ratlos - deprimiert - hoffnungslos
 - Insuffizienzgefühle - Schuldgefühle

Tabelle 4 Fortsetzung

- IX Hypochondrisches Syndrom
- umständlich - Hypochondrie - Verarmungswahn
 - Hypochondrischer Wahn - Gefühl der Gefühllosigkeit - Störung der Vitalgefühle
 - ängstlich - klagsam/jammerig
- X Psycho-organisches Syndrom
- zeitliche Orientierungsstörungen - örtliche Orientierungsstörungen - situative Orientierungsstörungen - Orientierungsstörungen über die eigene Person - Auffassungsstörungen - Konzentrationsstörungen - Merkfähigkeitsstörungen
 - Gedächtnisstörungen - Konfabulationen
 - umständlich - perseverierend

3.3.3.2. BPRS

Dieses Beurteilungssystem wurde gemäß seiner Entwicklung speziell für erwachsene, hospitalisierte psychiatrische Patienten - vorwiegend Schizophrene - (169) zusätzlich verwendet.

Die Beurteilungsskala setzt sich aus 18 Symptomkomplexen zusammen. Aus dem Fragebogen, der im Anhang

beigefügt ist, ergeben sich diese Symptomkomplexe mit Präzisierungen und zum Teil erklärenden Instruktionen. Bei jedem der 18 Items ist vom Diagnostiker nach dem Stärkegrad ihres Vorhandenseins auf einer 7-stufigen Skala zu urteilen:

1 = nicht vorhanden, 2 = sehr gering, 3 = gering,
4 = mäßig, 5 = mäßig stark, 6 = stark, 7 = extrem stark.

Die Summation aller Punkte ergibt einen Gesamtscore 6, den man als Ausmaß der psychischen Störung interpretieren kann und der geeignet ist für Verlaufsbeschreibungen. Ferner können aufgrund faktorenanalytischer Studien von Overall und Gorham (170) 5 verschiedene Scores differenziert werden, indem die dazugehörigen Items aufaddiert werden (Tabelle 5).

Tabelle 5 Auswertung der BPRS

Score 1	Angst/Depression (3 Items, Nr. 1, 2, 5, 9)
Score 2	Anergie (4 Items, Nr. 3, 13, 16, 18)
Score 3	Denkstörung (4 Items, Nr. 4, 8, 12, 15)
Score 4	Aktivierung (3 Items, Nr. 6, 7, 17)
Score 5	Feindseligkeit/Mißtrauen (3 Items, Nr. 10, 11, 14)
Score 6	Gesamtscore (18 Items)

3.3.3.3. NOSIE

Diese Skala wurde entwickelt zur Verhaltensbeurteilung hospitalisierter, chronisch-schizophrener Patienten durch das Pflegepersonal (105). Die 30 Items werden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in den letzten 3 Tagen quantifiziert in:

nie = 1, manchmal = 2, oft = 3, meistens = 4,
immer = 5.

Bei der Auswertung werden 7 Faktorenwerte zusammen-

gefaßt sowie ein Indexwert, der sich errechnet aus:
150 + der Summe der positiven Faktoren ./.. die Summe
der Faktorenwerte in den negativen Faktoren.

Die Faktorenwerte in jedem dieser 7 Faktoren ergeben
sich aus der verdoppelten Summe der Urteilsausprä-
gungen in den Items des betreffenden Faktors.

Tabelle 6 zeigt positive und negative Faktoren mit
den entsprechenden Einzelitems, die sich aus dem
Fragebogen, Anhang, ergeben.

Tabelle 6 Auswertung NOSIE

Positive Faktoren

Score 1	Soziale Anpassungsfähigkeit (Items Nr. 13*, 14*, 21*, 24*, 25*)
Score 2	Soziales Interesse (Items Nr. 4, 9, 15, 17, 19)
Score 3	Persönliche Sauberkeit (Items Nr. 1*, 8, 16*, 30)

Negative Faktoren

Score 4	Reizbarkeit (Items Nr. 2, 6, 10, 11, 12, 29)
Score 5	Manifeste Psychose (Items Nr. 7, 20, 26, 28)
Score 6	Retardierung (Items Nr. 5, 22, 27)
Score 7	Depression (Items Nr. 3, 18, 23)

* = Punktwert invertiert

3.3.4. Nebenwirkungen der Neuroleptika

3.3.4.1. Vegetative, gastrointestinale und neurologische Befunde

Die Nebenwirkungen nach Neuroleptikaeinnahme wurden auf einem gesonderten Testbogen erfaßt. Die untersuchten Störungen ergeben sich aus Tabelle 7.

3.3.4.2. Extrapiramidalmotorische Symptomatik

Die extrapyramidalen Begleitwirkungen wurden nach der Beurteilungsskala von Webster sowie nach Simpson untersucht und beurteilt. Je nach Ausprägung wurde differenziert zwischen Grad 0 bis 4. Die untersuchten EPMS-Scores wurden gebildet durch Addition der Einzelwerte, dividiert durch deren jeweilige Anzahl.

Aus Tabelle 7 sind die einzelnen untersuchten extrapyramidalmotorischen Störungen ersichtlich.

Neurologischer Befund, Parkinsinoid und Spätdyskinesien wurden mit Video aufgezeichnet.

Tabelle 7 Nebenwirkungen der Neuroleptika-Behandlung

1. Vegetativer Befund

Schwindel - Agrypnie - Hypersomnolenz - Mund-
trockenheit - Sialorrhoe - Schwitzen - Dermato-
graphie - Cephalgie

2. Gastrointestinaler Befund

Appetitvermehrung - Appetitverminderung - Übelkeit -
Erbrechen - Diarrhoe - Obstipation

3. Neurologischer Befund

BSR - TSR - PSR - ASR - Brachioradialreflex -
Masseterreflex - Fuß-/Patell. Klonus - Glabella-
Reflex - Orbic.oris perioral R. - Palmomental-R.

4. WEBSTER Rating Scale

Bradykin.d.Hände - Rigidität - Haltung - Mitschw.
d. Arme - Gang - Tremor - Facies - Seborrhoe -
Sprache - Selbständigkeit

5. SIMPSON Rating Scale

Gang - Tremor - Armfall - Rigor Schulter -
Rigor Ellbogen - Rigor Handgelenk - Speichelfluß -
Glabella Reflex - Beinpendeln - Kopffall

3.3.4.3. Spätdyskinesien

Neben neuroleptisch induzierten Frühdyskinesien, Parkinson-Syndrom und Akathisie kann es nach Therapie mit Neuroleptika, insbesondere bei langer Einnahme und hoher Dosierung, zu Spätdyskinesien kommen. Die Patienten wurden vor und nach Apomorphin-Applikation auf hyperkinetische Symptome untersucht. Die Untersuchung umfaßte Kopf, Rumpf und Extremitäten (97). Gleichzeitig wurde geprüft, ob die Dyskinesien provozierbar waren, ob sie abhängig von Konzentrationsleistungen auftraten und ob sie vom Patienten subjektiv erfaßt wurden.

Aus den in Tabelle 8 aufgeführten Bewegungsstörungen wurden die mit (1) bis (10) gekennzeichneten Symptome gebildet. In der Beurteilung der Ausprägung wurde differenziert zwischen Grad 0 bis 4:

0 = kein Befund, 1 = leichter Befund, 2 = deutlicher, nicht sehr ausgeprägter Befund, 3 = deutlich ausgeprägter, nicht sehr schwerer Befund, 4 = schwerer Befund.

Der TD-Gesamtscore ergibt sich nach Summation der Ausbildungsgrade und Division durch 10.

Tabelle 8 Spätdyskinesien unter/nach Neuroleptika-
Behandlung

A) KOPF

- (1) Wälzbewegungen der Zunge
- (2) Öffnen und Schließen des Mundes / Schmatzen
- (3) Vorstrecken der Zunge
- (4) Schnutenbildung und Vorstülpen der Lippen
- (5) Kaubewegungen
- (6) Mahlbewegungen des Unterkiefers
- (7) Periorale Myoklonien / Orale choreiforme Hyperkinesen
- (8) Rhythmische Bewegung des Kopfes

B) RUMPF und EXTREMITÄTEN

- (9) Hyperkinesen Rumpf/Extremitäten
 - Rhythmische Bewegungen des Rumpfes
 - " " des Beckens
 - Torsionsdystone Bewegungen im Halsbereich
 - " " an Rumpf u. Extr.
 - Myoklonien am Rumpf
 - " an den Händen
 - " an den Füßen
 - " im Halsbereich
 - Choreiforme Hyperkinesen Hand rechts
 - " " Hand links
 - " " Fuß rechts
 - " " Fuß links
 - Ballistische Hyperkinesen Arm rechts
 - " " Arm links

Tabelle 8 Fortsetzung

- Athetoide Hyperkinesen Hand rechts
- " " Hand links
- " " Fuß rechts
- " " Fuß links
- Akathisie
- Akathisieähnliche Unruhe
- Atmungsstörungen

- (10) - Provokationen Hände/Füße/Mund
- Abhängigkeit von Konzentrationsleistungen
- Subjektiv bemerkt

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Berechnung erfolgte anhand des student-T-Testes für abhängige Stichproben.

Korrelationen wurden mit der Spearman's Rangkorrelations-Analyse berechnet.

4. Ergebnisse

Von den 18 ursprünglich in die Studie aufgenommenen Patienten, die unter Neuroleptika-Behandlung untersucht wurden, schieden 3 Patienten, 2 Frauen (Pat.Nr. 13 und 16) und 1 Mann (Pat.Nr. 10, Tabelle), nach Neuroleptika-Entzug aus. Sie mußten wegen zu ausgeprägter psychotischer Akutsymptomatik wieder neuroleptisch behandelt werden. Die biochemischen und psychopathologischen Befunde dieser 3 Patienten fanden nur insoweit Berücksichtigung, als sie von denen anderer signifikant abwichen.

4.1. Biochemische Befunde

4.1.1. Glucose-Plasmaspiegel

Der Glucosemittelwert lag unter neuroleptischer Behandlung bei $86,70 \pm 8,99$ mg/100 ml. Er wurde gemessen zum Zeitpunkt $t = 0$, also 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn und vor der Apomorphin-Injektion.

Am Tag 12 ergab sich ein Mittelwert von $86,5 \pm 7,77$ mg/100 ml, am Tag 30 lag er mit $83,7 \pm 9,6$ mg/100 ml etwas niedriger.

4.1.2. HGH - Plasmaspiegel

Die zur Zeit $t = 0$ gemessenen HGH-Spiegel werden nachstehend als HGH-Basalwerte (HGH₀) bezeichnet. Sie lagen unter Neuroleptika bei $3,51 \pm 4,84$ ng/ml. 12 und 30 Tage nach Absetzen wurden nicht signifikant niedrigere HGH-Basalwerte gemessen. Erhöhte HGH-Basal-Werte (>5 ng/ml) (222) hatten unter Neuroleptika 3 Patienten, nach Absetzen jeweils ein Patient.

Nach Stimulation durch Apomorphin ergaben sich an allen 3 Untersuchungstagen höhere HGH-Plasmaspiegel. Diese HGH-Werte, die im Vergleich mit den Basalwerten den größten Anstieg nach Apomorphin-Injektion zeigten, werden nachstehend als HGH Maxima (HGH max) bezeichnet. An allen Untersuchungstagen bestanden erhebliche Unterschiede in den HGH Maxima der einzelnen Patienten. Am Tag 0 lag die Spannweite zwischen 0,7 und 28,7 ng/ml, am Tag 12 zwischen 1,51 und 36,5 ng/ml und am Tag 30 zwischen 1,09 und 48,7 ng/ml. Die Einzelwerte der HGH₀- und HGH max - Bestimmungen unter Neuroleptika sowie der Verlauf nach Absetzen ergeben sich aus Tabelle 9, Seite 46.

Tab. 9 HGH-Plasmaspiegel vor (HGH₀) und nach (HGH_{max}) Stimulation mit 0,5 mg Apomorphin s.c. unter Neuroleptika (Tag 0) sowie 12 und 30 Tage nach Absetzen

Pat.-Nr.	Initialen	Sex	Alter	Tag 0		Tag 12		Tag 30	
				HGH ₀	HGH max	HGH ₀	HGH max	HGH ₀	HGH max
1	F.P.	♂	34	1,59	2,7	1,26	2,17	1,45	8,2
2	F.A.	♂	56	13,14	28,7	2,16	29,4	1,31	48,7
3	B.L.	♂	38	3,54	2,8	1,43	5,35	0,88	4,9
4	H.A.	♂	54	0,78	4,5	1,33	5,21	0,35	1,6
5	L.J.	♂	32	0,94	19,7	1,08	28,7	0,80	28,7
6	R.D.	♂	36	14,23	20,8	0,86	19,0	0,74	11,8
7	W.X.	♂	30	3,26	7,9	8,06	35,0	0,46	11,8
8	H.G.	♂	48	0,69	0,9	0,89	13,6	0,65	1,09
9	F.P.	♂	45	10,38	9,7	4,97	11,3	8,05	12,5
10	K.W.	♂	29	0,49	0,7	0,40	4,5	0,20	1,1
11	B.K.	♂	49	0,79	1,1	0,81	9,1	0,74	1,1
12	K.T.	♀	40	0,81	2,9	0,93	27,1	2,74	2,2
13	E.L.	♀	49	0,51	0,8	0,68	1,51	0,85	1,1
14	B.J.	♂	25	0,66	12,9	0,78	36,5	0,89	45,5
15	F.E.	♂	37	0,84	1,2	0,78	10,6	1,0	20,3

Einen Vergleich der Mittelwerte von HGH₀ und HGH max bietet die nachfolgende Tabelle 10. Der HGH-Anstieg nach Stimulation war sowohl unter Neuroleptika signifikant ($p < 0,01$), als auch 12 und 30 Tage nach Absetzen der Neuroleptika ($p_{12} < 0,001$, $p_{30} < 0,01$). Vergleicht man die HGH max-Werte der verschiedenen Untersuchungstage, so zeigt sich eine signifikante Erhöhung zwischen Tag 0 und Tag 12 ($p = 0,006$), die Differenz zwischen Tag 0 und Tag 30 war nicht signifikant.

Tabelle 10 Mittelwerte und Standardabweichung der HGH₀- und HGH max-Plasmaspiegel im Verlauf

(ng/ml)	Tag 0	Tag 12	Tag 30
HGH ₀	3,51 ± 4,84*	1,76 ± 2,05	1,40 ± 1,93
HGHmax	7,84 ± 8,86	15,93 ± 12,29*	13,35 ± 15,87

* $p < 0,01$ HGH₀ verglichen mit HGH max
HGH max Tag 12 verglichen mit Tag 0
gepaarter student T-Test

Der Verlauf der HGH Maxima der einzelnen Patienten nach Neuroleptika-Entzug ist in Abbildung 1 umseitig dargestellt.

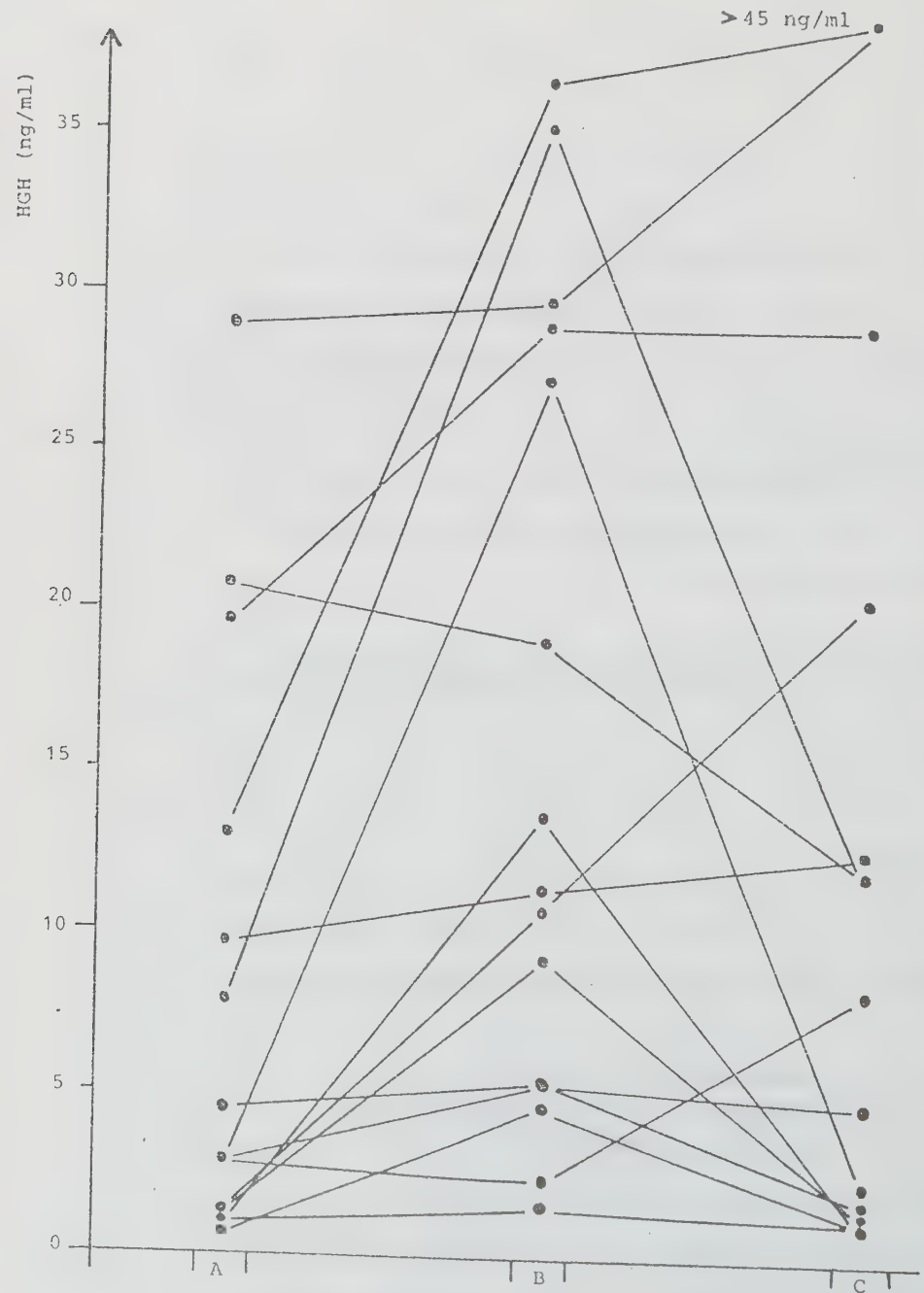


Abb. 1: GHG Maxima nach Stimulation mit Apomorphin
0,5 mg s.c. (ng/ml)

n = 15; A unter Neuroleptika
B 12 Tage nach Absetzen

Die Abbildung 2 zeigt die HGH-Mittelwerte vor und nach Stimulation im Verlauf nach Absetzen.

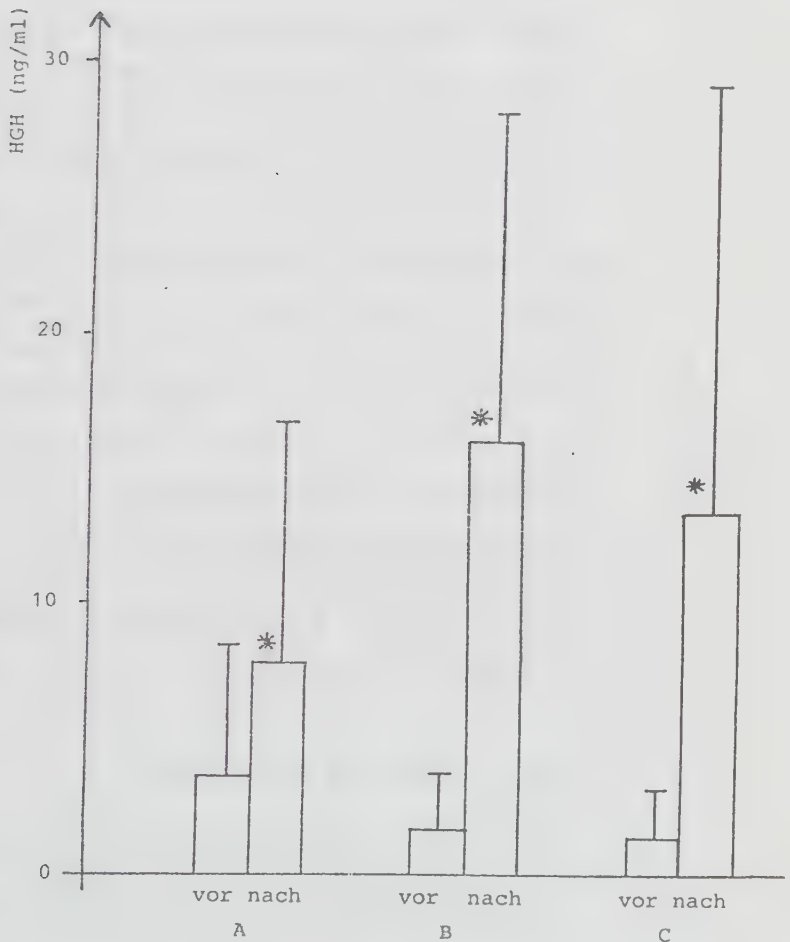


Abb. 2: HGH-Plasmaspiegel vor und nach Stimulation mit Apomorphin 0,5 mg s.c. in Verlauf

n = 15; A unter Neuroleptika
B 12 Tage nach Absetzen
C 30 Tage nach Absetzen

* $p < 0,01$ nach verglichen mit vor Stimulation
nach Stimulation Tag 12 verglichen
mit Tag 0
gepaarter student T-Test

Durchschnittlich stiegen die HGH-Werte (Δ HGH $\hat{=}$ HGH Maxima $\cdot$ HGH Basalwerte) von Tag 0 ($4,33 \pm 6,27$ ng/ml) 12 Tage nach Absetzen auf $14,13 \pm 11,66$ ng/ml und waren am Tag 30 mit $11,94 \pm 15,96$ ng/ml wieder etwas gefallen. Der Anstieg von Tag 0 auf Tag 12 ($p = 0,0003$) und von Tag 0 auf Tag 30 ($p < 0,05$) war jeweils signifikant (gepaarter student-T-Test).

Ein HGH-Anstieg > 5 ng/ml ("HGH-peak") nach Stimulation lag unter Neuroleptika nur bei 6 von 15 Patienten vor. 12 Tage nach Absetzen zeigten sich bei 80 % der Patienten HGH-peaks > 5 ng/ml (Spannweite zwischen 5,21 und 36,45 ng/ml), nur 3 Patienten stimulierten niedriger (Pat.Nr. 1, 10, 13). 30 Tage nach Neuroleptika-Entzug hatten 53 % der Patienten HGH-peaks > 5 ng/ml, 7 Patienten blieben darunter (Pat.Nr. 3,4,8,10,11,12,13, Tabelle 9).

4.1.3. Prolaktin-Plasmaspiegel

Die basalen Prolaktin-Plasmaspiegel ($t = -30$) ergaben unter Neuroleptika einen Mittelwert von $11,10 \pm 11,29$

ng/ml (Spannweite von 1,97 bis 37,34 ng/ml). Dabei lagen die Patientinnen mit Werten von 35,36 und 37,24 ng/ml über dem Normbereich, der für Frauen mit 6,5 - 28 µg/l angegeben wird (222).

Von den männlichen Patienten lag keiner über dem Normbereich für Basalwerte (4,3 - 22 µg/l), 5 Patienten zeigten niedrigere Prolaktin-Spiegel.

12 Tage nach Absetzen befand sich nur eine Patientin mit einem Wert von 28,09 ng/ml grenzwertig über der Norm (Spannweite von 0,50 bis 28,09 ng/ml). Am Tag 30 streuten die Werte zwischen 0,86 und 11,91 ng/ml.

Eine Verteilung der basalen Prolaktin-Werte zeigt die Abbildung 3. 12 und 30 Tage nach Absetzen waren die mittleren Prolaktin-Basalwerte signifikant erniedrigt ($p_{12} = 0,005$, $p_{30} = 0,01$) im Vergleich zur Untersuchung unter neuroleptischer Behandlung.

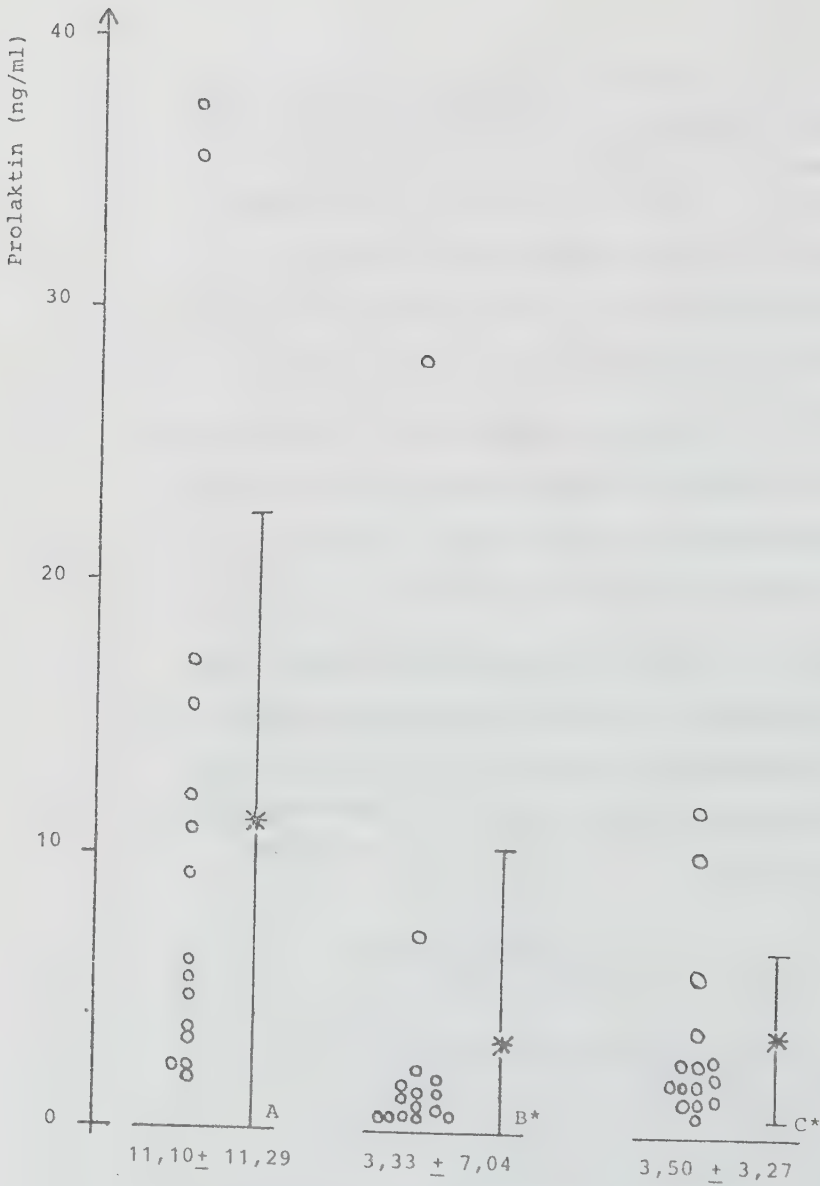


Abb. 3: Basale Prolaktin-Plasmaspiegel (ng/ml),
Mittelwerte $\pm$ SE

n = 15; A unter Neuroleptika
B 12 Tage nach Absetzen
C 30 Tage nach Absetzen

* $p < 0,05$ B und C verglichen mit A
gepaarter student-T-Test

Die Mittelwerte der Prolaktin-Spiegel aller 3 Untersuchungstage vor und nach Apomorphin-Applikation ergeben sich aus Tabelle 11.

Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichung der Prolaktin-Plasmaspiegel im Verlauf, vor sowie 60 und 120 Minuten nach Apomorphin-Applikation

t (min)	Tag 0	Tag 12	Tag 30
t = -30	11,10 $\pm$ 11,29	3,33 $\pm$ 7,04*	3,50 $\pm$ 3,27*
t = 60	8,58 $\pm$ 9,30*	2,43 $\pm$ 6,41*	2,57 $\pm$ 2,79*
t = 120	9,28 $\pm$ 9,75*	2,52 $\pm$ 6,50*	3,11 $\pm$ 3,39n.s.

* p $\leq$ 0,05 gepaarter student-T-Test

Die mittleren Prolaktin-Werte 12 und 30 Tage nach Neuroleptika-Entzug waren verglichen mit Tag 0 zu allen 3 Abnahmezeiten signifikant erniedrigt. Innerhalb der einzelnen Untersuchungstage wurden am Tag 0 und 12 60 bzw. 120 Minuten nach Apomorphin-Applikation jeweils signifikant niedrigere Werte gemessen im Vergleich zu den Basalwerten, am Tag 30 nur nach 60 Minuten. Aus Abbildung 4 ergeben sich die mittleren Prolaktin-Spiegel vor und nach Apomorphin-Injektion der 3 Untersuchungstage.

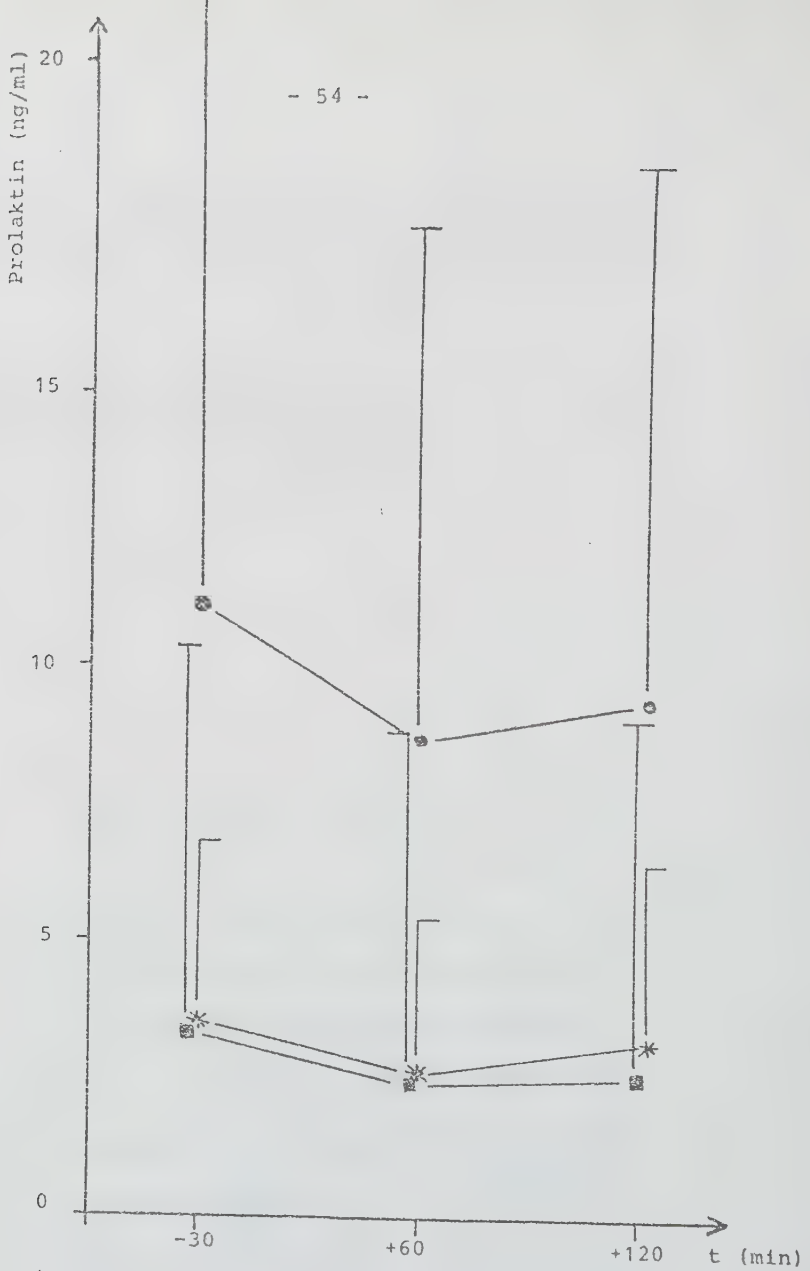


Abb. 4: Prolaktin-Plasmaspiegel (ng/ml) vor sowie 60 und 120 Minuten nach Apomorphin-Applikation Mittelwerte $\pm$ SE

n = 15;

- — ● unter Neuroleptika
- — ■ 12 Tage nach Absetzen
- * — * 30 Tage nach Absetzen

Eine Beziehung zwischen Alter und Prolaktin-Plasmaspiegel war bei beiden Geschlechtern nicht zu beobachten.

4.1.4. Cortisol-Plasmaspiegel

Der Cortisol-Plasmaspiegel wurde bestimmt zu Untersuchungsbeginn ($t = -60$), zum Zeitpunkt $t = 0$ und nach weiteren 60 Minuten.

Unter Neuroleptika lag das mittlere Plasma-Cortisol zu Untersuchungsbeginn bei $23,11 \pm 6,54 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, am Tag 12 bei $19,74 \pm 5,72$, am Tag 30 bei $22,84 \pm 7,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Basalwerte, die morgens zwischen 8 und 9 Uhr in der Norm $5 - 20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ betragen sollen, wurden dabei am Tag 0 und 30 geringfügig überschritten.

Nach 60 Minuten ($t = 0$) lag das mittlere Plasma-Cortisol am Tag 0 bei $18,15 \pm 7,02 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; am Tag 12 war mit $13,46 \pm 3,62$ ein signifikanter Abfall zu verzeichnen ($p = 0,009$), die Werte am Tag 30 unterschieden sich mit $14,88 \pm 4,86 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ nicht signifikant von denen des Tages 0.

60 Minuten nach Apomorphin-Injektion ergab sich unter Neuroleptika ein mittlerer Plasma-Cortisolspiegel von $19,65 \pm 7,13 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, an den Tagen 12 ($13,76 \pm 5,47$) und 30 ($12,89 \pm 6,18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) war er nach Apomorphin signifikant niedriger ($p_{12} = 0,008$, $p_{30} = 0,02$, gepaarter student-T-Test).

Zwischen den Zeiten $t = -60$ und $t = 0$ fiel das Plasma-Cortisol sowohl am Tag 0 ($p = 0,0002$) als auch am Tag 30 ($p = 0,000$) signifikant ab. Ein solcher Abfall war an allen 3 Untersuchungstagen für die Zeiten $t = 0$ und $t = 60$ nicht zu beobachten.

4.1.5. Noradrenalin-Plasmaspiegel

Der Noradrenalin-Plasmaspiegel wurde dreimal, zu den Zeiten $t = -60$, $t = 0$ und $t = 60$ bestimmt. In Tabelle 12 sind die Einzelwerte der Patienten zu Untersuchungsbeginn und nach 60 Minuten an allen 3 Untersuchungstagen aufgeführt. Nicht in diese Tabelle mitaufgenommen sind die Einzelwerte nach Apomorphin-Applikation ($t = 60$).

Tabelle 12 Noradrenalin-Plasmaspiegel (pg/ml)
t = -60 und 60, unter Neuroleptika
sowie 12 und 30 Tage nach Absetzen

Pat. Nr.	Tag 0		Tag 12		Tag 30	
	-60	0	-60	0	-60	0
1	422	330	120	120	195	200
2	308	355	231	193	168	178
3	422	313	103	113	98	132
4	498	342	422	417	392	367
5	823	647	228	210	190	191
6	260	304	196	193	262	218
7	418	356	114	108	245	290
8	872	773	390	428	665	466
9	528	538	127	151	386	322
10	381	311	165	171	185	186
11	308	399	234	194	255	242
12	513	419	184	205	185	177
13	513	419	160	189	255	242
14	521	474	179	207	100	133
15	910	696	169	113	245	290

Unter Neuroleptika betrug der mittlere Noradrenalin-Plasmaspiegel zu Untersuchungsbeginn 513 ± 202 pg/ml und war damit gegenüber dem Normbereich für Noradrenalin im Plasma, der mit $126 - 255 \mu\text{g/l}$ ange-

geben wird, stark erhöht. Die Einzelwerte streuten von 260 bis zu 910 pg/ml. 12 und 30 Tage nach Absetzen der Neuroleptika wurden zu Untersuchungsbeginn im Vergleich zu Tag 0 niedrigere Noradrenalin-Plasmaspiegel gemessen, am Tag 12 war der Unterschied signifikant ($p_{12} = 0,0000$, gepaarter student T-Test).

Die Noradrenalinwerte lagen zum Zeitpunkt $t = 0$ unter Neuroleptika bei 445 ± 151 pg/ml; sie waren am Tag 12 wiederum signifikant erniedrigt ($p = 0,0000$) verglichen mit Tag 0 und am Tag 30 wieder leicht angestiegen.

Auch die 60 Minuten nach Apomorphingabe gemessenen mittleren Noradrenalin-Spiegel waren Tag 12 verglichen mit Tag 0 signifikant erniedrigt ($p = 0,0004$), nicht jedoch 30 Tage nach Absetzen.

Eine signifikante Beziehung zwischen den mittleren Plasmanoradrenalin-konzentrationen der Tage 12 und 30 war zu keiner der 3 Abnahmezeiten zu beobachten.

Die Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Entwicklung der mittleren NA-Plasmaspiegel unter Neuroleptika und nach Absetzen.

Tabelle 13 Noradrenalin-Plasmaspiegel (pg/ml),
Mittelwerte und Standardabweichung
2 x vor und 60 Minuten nach Apomorphin,
unter Neuroleptika sowie 12 und 30 Tage
nach Absetzen

t (min)	Tag 0	Tag 12	Tag 30
t = -60 .	513 $\pm$ 202	201 $\pm$ 93**	255 $\pm$ 140
t = 0	445 $\pm$ 151*	200 $\pm$ 97**	242 $\pm$ 91
t = 60	451 $\pm$ 199	195 $\pm$ 85**	218 $\pm$ 89**

* p < 0,01 t=0 verglichen mit t=-60 am Tag 0

** p < 0,001 t=60 verglichen mit t= -60 am Tag 30
t=-60, 0, 60 Tag 12 verglichen mit Tag 0
gepaarter student-T-Test

Innerhalb der einzelnen Untersuchungsstage konnte am Tag 0 zwischen den Abnahmezeiten t = -60 und t = 0 eine signifikante Erniedrigung festgestellt werden (p = 0,008). Ein solcher Zusammenhang war am Tag 12 nicht zu beobachten, bestand jedoch 30 Tage nach Absetzen zwischen den Zeiten t = 0 und t = 60 (p = 0,0007, gepaarter student-T-Test).

4.2. Psychopathologische Befunde

4.2.1. AMDP

Tabelle 14 zeigt die Einzelwerte der Patienten in 5 von insgesamt 9 erhobenen Syndromscores im Verlauf nach Absetzen der Medikation.

Tabelle 14 AMDP-Einzelwerte in den Syndromscores I, II, III, VI, VIII unter Neuroleptika, 12 und 30 Tage nach Absetzen

Pat.	Apath.S. I			Halluz.S. II			Hostil.S. III			Paran.S. VI			Geh.S. VIII		
Nr.	0	12	30	0	12	30	0	12	30	0	12	30	0	12	30
1	3	3	1	1	0	0	16	14	16	6	4	5	6	5	5
2	5	4	2	1	0	0	0	0	0	3	1	0	5	0	1
3	5	5	2	0	0	1	5	3	2	2	1	1	1	2	0
4	6	3	6	0	0	0	6	6	7	3	3	3	7	6	7
5	11	10	10	1	1	0	5	7	3	1	0	0	9	9	8
6	4	4	2	0	0	0	4	2	1	1	1	0	1	3	2
7	4	1	1	4	0	0	5	3	3	10	3	1	1	1	0
8	4	5	4	13	11	13	6	13	20	19	26	28	3	3	3
9	6	4	6	1	2	1	4	17	7	5	15	6	2	1	5
10	9	9	7	0	0	0	10	18	9	5	4	2	6	8	5
11	3	3	3	5	5	5	11	17	17	7	9	6	0	0	0
12	4	4	3	1	0	0	4	3	5	5	4	3	2	3	3
13	9	2	6	1	5	4	12	3	9	3	8	8	6	2	6
14	4	3	4	4	2	2	7	4	3	6	4	3	3	1	1
15	3	2	2	5	8	9	5	5	5	16	20	18	2	3	2

Ein Vergleich der Einzelsymptome unter Neuroleptika und 30 Tage nach Absetzen ergibt folgendes Bild:

Apathisches Syndrom (I): 33 % der Patienten zeigen keine Veränderung, 66 % zeigen eine Verbesserung.

Halluzinat.-desintegratives Syndrom (II): 40 % keine Veränderung, 40 % Verbesserung, 20 % Verschlechterung.

Hostilitäts-Syndrom (III): 20 % keine Veränderung, 46 % Verbesserung, 33 % Verschlechterung.

Paranoides Syndrom (VI): 7 % keine Veränderung, 66 % Verbesserung, 27 % Verschlechterung.

Gehemmt-depressives Syndrom (VIII): 33 % keine Veränderung, 33 % Verbesserung, 33 % Verschlechterung.

Die Mittelwerte aller erhobenen Syndromscores im Verlauf ergeben sich aus Tabelle 15.

Beim Apathischen Syndrom (I) zeigte sich von Tag 0 auf Tag 12 ein signifikanter Abfall ($p = 0,03$), der 30 Tage nach Absetzen noch stärker ausgeprägt war ($p = 0,0006$, gepaarter student-T-Test).

Bei den Syndromen VII und X war zwischen den Tagen 0 und 30 ein signifikanter Abfall ($p = 0,04$ und $p = 0,01$) zu beobachten, nicht jedoch zwischen den Tagen 0 und 12 (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15 9 AMDP-Syndromscores im Verlauf,
Mittelwerte und Standardabweichung

AMDP Syndromscore		Tag 0	Tag 12	Tag 30
I	Apath. S.	5,3 $\pm$ 2,4	4,1 $\pm$ 2,4*	3,9 $\pm$ 2,5*
II	Halluz.S.	2,4 $\pm$ 3,4	2,2 $\pm$ 3,4	2,3 $\pm$ 3,9
III	Hostil.S.	6,6 $\pm$ 3,9	7,6 $\pm$ 6,2	7,1 $\pm$ 6,1
IV	Man. S.	1,4 $\pm$ 2,3	1,6 $\pm$ 3,2	1,4 $\pm$ 2,8
VI	Paran.S.	6,1 $\pm$ 5,2	6,8 $\pm$ 7,6	5,6 $\pm$ 7,7
VII	Katat.S.	6,4 $\pm$ 2,6	5,1 $\pm$ 2,8	5 $\pm$ 2,5**
VIII	Geh. S.	3,6 $\pm$ 2,6	3,1 $\pm$ 2,7	3,2 $\pm$ 2,6
IX	Hypoch.S.	3,1 $\pm$ 2,8	2 $\pm$ 1,7	1,9 $\pm$ 1,7
X	Psych.S.	5,1 $\pm$ 3,9	4,1 $\pm$ 3,9	3,8 $\pm$ 3,8**

* $p < 0,05$ Tag 12 und 30 verglichen mit Tag 0

** $p < 0,05$ Tag 30 verglichen mit Tag 0
gepaarter student-T-Test

Läßt man statistische Signifikanzen außer Acht und betrachtet nur den Verlauf der Werte nach Absetzen, so zeigt sich, daß bei 6 Syndromen nach 12 Tagen eine leichte Besserung zu verzeichnen war. Nur bei 3 Scores fällt ein Anstieg auf (III, IV, VI), der bei IV und VI

geringfügig und lediglich bei dem Hostilitäts-Syndrom etwas ausgeprägter ist. 30 Tage nach Absetzen bleibt nur das Hostilitäts-Syndrom verschlechtert, alle anderen sind gegenüber dem Ausgangswert verbessert oder unverändert, Abbildung 5.

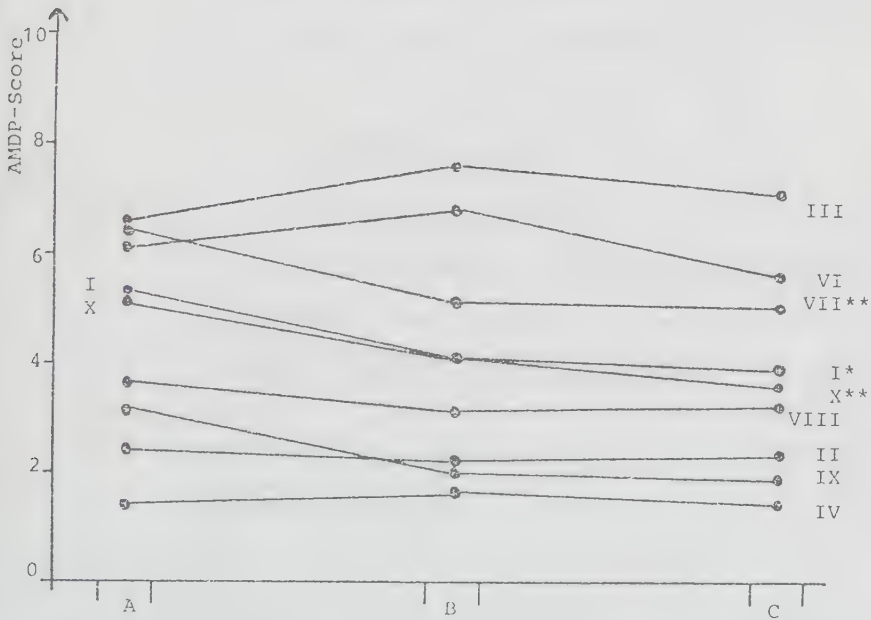


Abb. 5: AMDP-Syndromscores I - X im Verlauf

n = 15; A unter Neuroleptika

B 12 Tage nach Absetzen

C 30 Tage nach Absetzen

* $p < 0,05$ C und B verglichen mit A

** $p < 0,05$ C verglichen mit A

gepaarter student-T-Test

4.2.2. BPRS

Die nach dem BPRS-System untersuchten psychopathologischen Auffälligkeiten zeigten unter Neuroleptika im Gesamtscore einen Mittelwert von $49 \pm 9,7$, am Tag 12 einen nicht signifikanten Anstieg von $55,1 \pm 13,3$ und am Tag 30 ein Abfallen auf $49,5 \pm 14,6$. Während am Tag 12 im Vergleich zum Tag 0 80 % der Patienten einen höheren Gesamtscore hatten - 20 % zeigten weniger psychopathologische Merkmale -, waren es am Tag 30 im Vergleich zu Tag 0 noch 46,6 %. Tabelle 16 zeigt die Mittelwerte der 5 BPRS-Einzelscores in ihrem Verlauf nach Absetzen.

Tabelle 16 BPRS-Einzel-Syndromscores im Verlauf
Mittelwerte und Standardabweichung

BPRS-Syndromscore	Tag 0	Tag 12	Tag 30
-------------------	-------	--------	--------

1 Angst/Depression	$8,3 \pm 3,2$	$9,8 \pm 3,4$	$9,2 \pm 3,8$
2 Anergie	$14,8 \pm 3,0$	$13,5 \pm 3,1$	$12,6 \pm 3,3^*$
3 Denkstörung	$8,6 \pm 4,0$	$10,2 \pm 5,6$	$9,0 \pm 5,7$
4 Aktivierung	$7,0 \pm 3,5$	$8,6 \pm 3,6$	$7,4 \pm 2,9$
5 Feindseligkeit	$9,8 \pm 4,0$	$9,4 \pm 5,1$	$10,6 \pm 4,9$

*p < 0,01 Tag 30 verglichen mit Tag 0

Bei den Syndromen Angst, Denkstörung und Aktivierung war 12 Tage nach Absetzen jeweils ein Anstieg der Mittelwerte zu sehen, die nach 30 Tagen wieder abfielen. Im Falle des Anergie-Scores war dieser Abfall gegenüber Tag 0 signifikant, alle anderen Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

Der Score 2 (Anergie) war der einzige, der an keinem Tag der Untersuchung einen Anstieg zeigte.

4.2.3. NOSIE

In der vom Pflegepersonal vorgenommenen Verhaltensbeobachtung der Patienten ergab sich unter Neuroleptika ein mittlerer Indexwert von $3,7 \pm 0,7$, am Tag 12 von $3,7 \pm 0,9$, 30 Tage nach Absetzen fiel der Indexwert auf $3,5 \pm 0,9$, ohne sich signifikant von den unter Neuroleptika erhobenen Werten zu unterscheiden.

4.3. Nebenwirkungen der neuroleptischen Behandlung

4.3.1. Vegetative Befunde

Der Mittelwert lag hier unter Neuroleptika bei $0,21 \pm 0,22$ und fiel nach Absetzen am Tag 12 auf $0,15 \pm 0,11$ und am Tag 30 auf $0,14 \pm 0,11$.

Neuroleptisch-induzierte, vegetative Störungen wie Mundtrockenheit, Schwitzen u.a. waren demnach vermindert.

4.3.2. Gastrointestinale Befunde

Diese zeigten am Tag 0 einen mittleren Wert von $0,04 \pm 0,07$, am Tag 12 und Tag 30 von $0,06 \pm 0,09$.

4.3.3. Neurologische Befunde

Die Reflexprüfung ergab unter Neuroleptika einen mittleren Wert von $1,54 \pm 0,33$, am Tag 12 von $1,43 \pm 0,41$ und 30 Tage nach Absetzen von $1,45 \pm 0,36$.

4.3.4. Webster Rating Scale

Die mit dieser Skala untersuchten extrapyramidalen Störungen lagen unter Neuroleptika bei $0,24 \pm 0,21$. Die Störungen besserten sich nach Neuroleptika-Entzug signifikant mit $0,11 \pm 0,15$ am Tag 12 und $0,09 \pm 0,12$ am Tag 30.

4.3.5. Simpson Rating Scale

Die 10 untersuchten EPMS-Symptome zeigten unter neuroleptischer Behandlung einen Mittelwert von $0,38 \pm 0,47$. Dieser war am Tag 12 mit $0,22 \pm 0,40$ signifikant verbessert. Nur ein Patient bot nach 12 Tagen höhere EPMS-Werte, 33 % der Patienten zeigten keine Differenz, bei 60 % hatten sich die EPMS 12 Tage nach Entzug gebessert.

Nach 30 Tagen betrug der Mittelwert $0,2 \pm 0,29$ und war damit gegenüber Tag 12 nochmals leicht abgefallen und wiederum signifikant verschieden von Tag 0 ($p = 0,01$, gepaarter student-T-Test).

4.3.6. Spätdyskinesien

Einen Überblick sowohl über die Entwicklung spätdyskinetischer Störungen nach Neuroleptikaentzug als auch nach Stimulation mit Apomorphin gibt die nachstehende Tabelle 18.

Tabelle 18 Spätdyskinesien unter Neuroleptika sowie
12 und 30 Tage nach Absetzen,
vor und nach Stimulation mit 0,5 mg Apomorphin s.c.

Pat. Nr.	Alter	Tag 6		Tag 12		Tag 30	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	34	0	0	0	0	0	0
2	56	0,30	0,30	0,60	0,80	0,60	0,70
3	38	0	0	0	0,70	0,20	0,40
4	54	0,15	0,15	0,30	0,40	0,45	0,85
5	32	0	0	0,10	0,10	0,20	0,25
6	36	0	0	0	0,10	0,20	0,20
7	30	0	0	0,20	0,30	0,05	0,05
8	48	0,10	0,10	0,20	0,35	0,25	0,25
9	45	0	0	0,05	0,05	0	0
10	29	0	0,20	0,30	0,60	0,50	0,50
11	49	0,20	0,20	0,40	0,40	0,50	0,70
12	40	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
13	49	0	0	0	0	0	0
14	25	0	0	0,10	0,10	0,10	0,60
15	37	0	0	0	0	0	0

Unter Neuroleptika wiesen 33 % der Patienten Zeichen einer Spätdyskinesie auf, 12 Tage nach Absetzen 66 %, nach 30 Tagen 73 %. Vor Stimulation mit Apomorphin betrug der Mittelwert am Tag 0 $0,05 \pm 0,09$, am Tag 12 $0,15 \pm 0,17$, nach 30 Tagen $0,21 \pm 0,20$.

Nach Stimulation mit Apomorphin ergab sich an den 3 Untersuchungstagen ein unterschiedliches Bild. Unter Neuroleptika stieg der Mittelwert nach Stimulation auf $0,07 \pm 0,09$, wobei nur bei einem Patienten nach der Injektion Spätdyskinesien auftraten, alle anderen zeigten keine Differenz vor und nach Stimulation. Anders 12 und 30 Tage nach Absetzen: am Tag 12 zeigte der Mittelwert einen signifikanten Anstieg auf $0,26 \pm 0,26$ nach Stimulation ($p = 0,03$). Bei 46,6 % der Patienten hatten die Spätdyskinesien nach Apomorphin zugenommen, die anderen Patienten zeigten keinen Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Auch 30 Tage nach Absetzen war der Anstieg nach Stimulation auf $0,30 \pm 0,29$ ($p = 0,03$) signifikant.

Die Abbildung 6 zeigt den TD-Gesamtscore vor und nach Stimulation mit Apomorphin im Verlauf nach Absetzen.

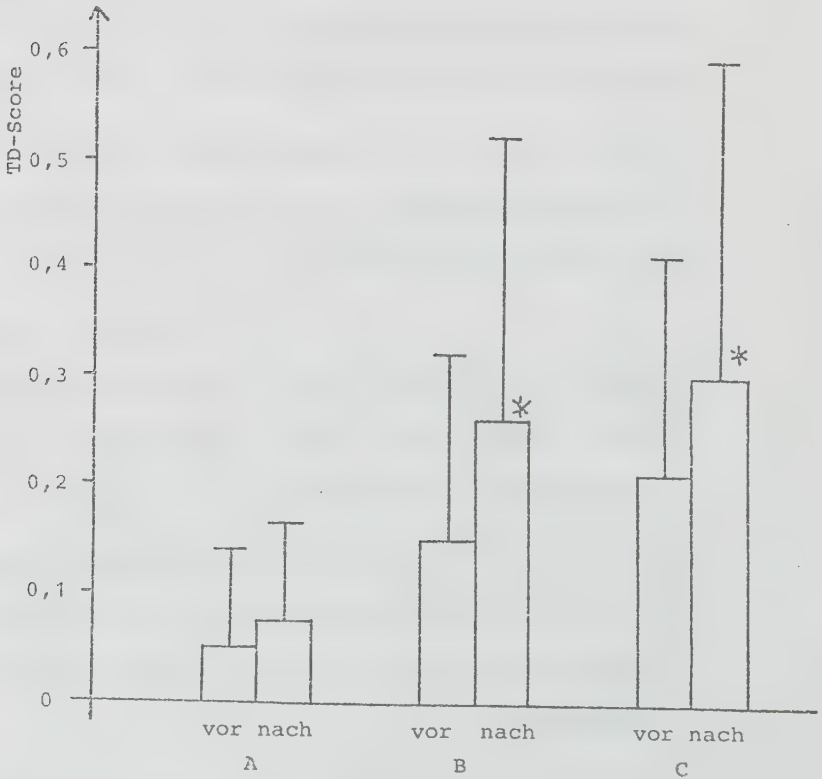


Abb. 6: Spätdyskinesien vor und nach Stimulation mit Apomorphin 0,5 mg s.c.

n = 15; A unter Neuroleptika
B 12 Tage nach Absetzen
C 30 Tage nach Absetzen

*p < 0,05 nach Stimulation verglichen mit vor Stimulation
gepaarter student-T-Test

4.4. Signifikante Korrelationen

4.4.1. Beziehung zwischen dem HGH- und dem Prolaktin-Plasmaspiegel

Der HGH-Basalwert (HGH₀) korrelierte am Tag 30, nicht jedoch an den Tagen 0 und 12 positiv mit den Prolaktinwerten, die 120 Minuten nach Apomorphin-Stimulation gemessen wurden ($r = 0,65$, $p < 0,05$).

Weitere Beziehungen zwischen HGH-Werten und anderen gemessenen biochemischen Parametern waren nicht vorhanden.

4.4.2. Beziehung zwischen Prolaktin und Spätdyskinesien

30 Tage nach Absetzen der Neuroleptika zeigte sich eine signifikant negative Beziehung zwischen den Prolaktin-Plasmaspiegeln und den Spätdyskinesien (Abbildung 7), und zwar sowohl für den Basisprolaktinwert als auch 60 und 120 Minuten nach Apomorphin-Applikation und den Spätdyskinesien vor als auch nach Apomorphinstimulation, wie aus Tabelle 19 ersichtlich wird.

Tabelle 19 Beziehung zwischen Prolaktin-Plasma-
spiegeln und Spätdyskinesien am Tag 30

PRL t =	Spätdyskinesien vor/nach Apomorphin	r	p
- 30	vor	- 0,75	0,01
- 30	nach	- 0,73	0,01
+ 60	vor	- 0,57	0,05
+ 60	nach	- 0,58	0,05
+ 120	vor	- 0,71	0,01
+ 120	nach	- 0,61	0,05

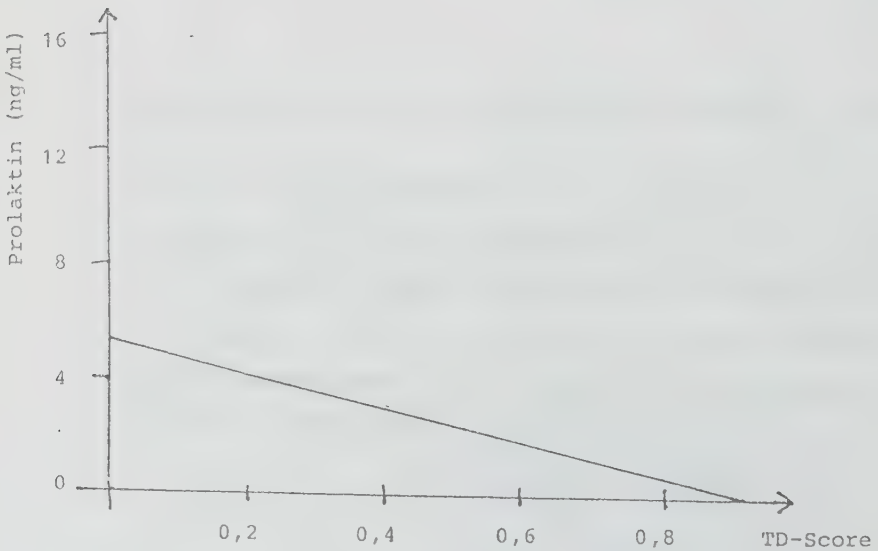


Abb. 7: Lineare Regression von Prolaktin-Plasmaspiegel
(ng/ml), 120 Minuten nach Stimulation und TD-
Score (nach Stimulation) 30 Tage nach Absetzen
n = 15; r = -0,60, p < 0,05

4.4.3. Beziehung zwischen Alter und Spätdyskinesien

Unter neuroleptischer Medikation war vor und nach Apomorphin-Applikation ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten von Spätdyskinesien zu beobachten ($TD_{\text{vor Apo}}: r = 0,77$, $p < 0,01$; $TD_{\text{nach Apo}}: r = 0,54$, $p < 0,05$). Ältere Patienten neigen demnach eher zur Entwicklung von Spätdyskinesien als jüngere Patienten; Abbildung 8.

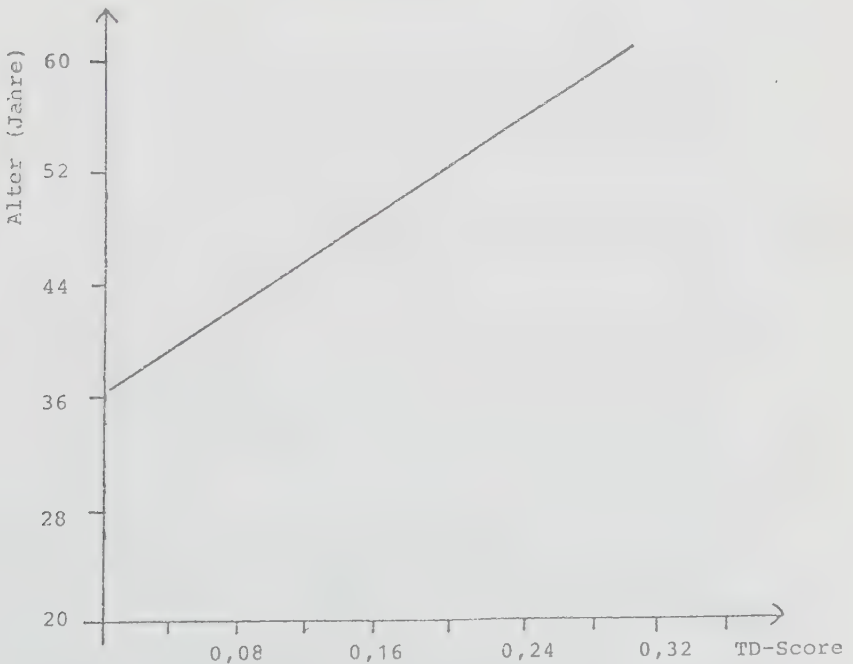


Abb. 8: Lineare Regression von Alter und TD-Score unter Neuroleptika, vor Stimulation
 $n = 15$; $r = 0,77$, $p < 0,01$

4.4.4. Beziehung zwischen Cortisol- und Noradrenalin-Plasmaspiegel

12 Tage nach Absetzen der Neuroleptika war eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Cortisol- und dem Noradrenalin-Plasmaspiegel zur Zeit $t = -60$ zu sehen ($r = -0,75$, $p < 0,01$), das gleiche gilt für Cortisol zur Zeit $t = -60$ und Noradrenalin zur Zeit $t = 0$ ($r = -0,71$, $p < 0,01$) an diesem Untersuchungstag.

An den anderen Untersuchungstagen beziehungsweise nach Stimulation mit Apomorphin war diese Korrelation zwischen Cortisol und Noradrenalin nicht vorhanden.

4.4.5. Beziehung zwischen BPRS und HGH-Werten

Zwischen dem BPRS-Gesamtscore und diversen HGH-Werten ergaben sich unter Neuroleptika und 30 Tage nach Absetzen, nicht am Tag 12, signifikant negative Beziehungen:

Am Tag 0 zwischen BPRS und HGH₀ ($r = -0,69$, $p < 0,01$) sowie zwischen BPRS und HGH_{max} ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

Die signifikant negative Korrelation zwischen BPRS und HGH Maxima bestand auch 30 Tage nach Absetzen ($r = -0,54$, $p < 0,05$), ebenso war diese Beziehung 30 Tage nach Absetzen zwischen BPRS und Δ HGH ($r = -0,53$, $p < 0,05$) zu beobachten.

Abbildung 9 zeigt die Beziehung zwischen BPRS und HGH Maxima nach 30 Tagen.

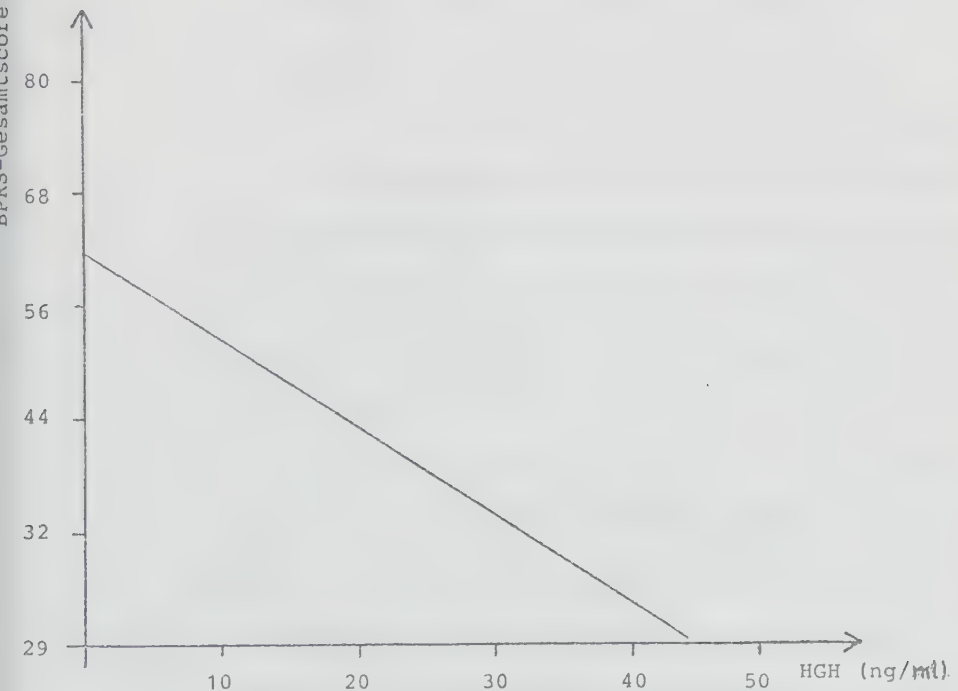


Abb. 9: Lineare Regression von BPRS-Gesamtscore und HGH Maxima (ng/ml) 30 Tage nach Absetzen
 $n = 15$; $r = -0,54$, $p < 0,05$

5. Diskussion

5.1. HGH

Wie einleitend ausgeführt bewirkt die Applikation eines Dopamin-Receptor-Agonisten wie Apomorphin ansteigende HGH- und abfallende Prolaktin-Sekretion (132, 148). Neuroleptika blockieren hypothalamische Dopamin-Receptoren, die diese HGH- und Prolaktin-Sekretion mitbeeinflussen (56). Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie impliziert eine Überaktivität dopaminerger Mechanismen. Falls auch bei chronisch-schizophrenen Patienten eine DA-Receptor-Überempfindlichkeit besteht, wie dies bei akuten Patienten gefunden wurde (179), wäre bei Absetzen der Neuroleptika nach Stimulation eine gesteigerte HGH-Sekretion zu erwarten. In der vorliegenden Studie konnte diese DA-Receptor-Supersensitivity, zumindest was die die HGH-Sekretion regulierenden Dopamin-Receptoren betrifft, nicht nachgewiesen werden.

12 Tage nach Neuroleptika-Entzug wurden mittlere HGH Maxima von $15,9 \pm 12,2$ ng/ml gemessen, dabei hatten

12 von 15 Patienten HGH-peaks > 5 ng/ml. Zwar waren diese HGH-Werte im Vergleich zu den HGH-Basalwerten signifikant erhöht, jedoch niedriger als bei Untersuchungen mit akut-schizophrenen Patienten. Diese zeigten in unbehandeltem Zustand nach Stimulation mit der gleichen Menge Apomorphin (0,5 mg s.c.) Werte von 22 ± 22 ng/ml (221), Pandey et al. (172) fanden HGH Maxima von $30,7 \pm 4,4$ ng/ml.

Auch im Vergleich zu Untersuchungen mit gesunden Kontrollpersonen können die gemessenen HGH Maxima am Tag 12 nicht im Sinne einer DA-Receptor-Überempfindlichkeit betrachtet werden. Die HGH Maxima von Kontrollpersonen nach 0,5 mg Apomorphin s.c. lagen bei 24 ± 4 ng/ml (180), nach 0,75 mg Apomorphin s.c. bei 18 ± 3 (172), bei 18 ± 3 (202) oder bei 20 ± 2 ng/ml (69), wobei alle Kontrollpersonen HGH-peaks größer als 5 ng/ml zeigten.

30 Tage nach Absetzen der Neuroleptika war die HGH-Antwort auf Stimulation noch immer erniedrigt (HGH max = $13,35 \pm 15,87$ ng/ml); nur 8 Patienten zeigten HGH-peaks > 5 ng/ml, während bei 7 Patienten keine der Stimulation entsprechende HGH-Sekretion vorlag.

An allen 3 Untersuchungstagen bestanden erhebliche Unterschiede in den HGH-peaks der einzelnen Patienten.

Die Gründe, warum einige Patienten nach Absetzen der Neuroleptika mit verstärkter, andere mit verminderter HGH-Sekretion reagieren, sind nicht bekannt.

Eine Möglichkeit der Erklärung besteht in der starken Abhängigkeit der Serum-HGH-Werte von physischen und psychischen Streßfaktoren (222). Die daraus resultierende Forderung nach möglichst basalen Bedingungen während des Untersuchungsablaufs - liegende Patienten, intravenöse Dauerkanüle - wurde im vorliegenden Fall erfüllt, auch das untersuchende Team war den Patienten teils länger, teils vom 1. Untersuchungstag bekannt. Im übrigen wurde bei Untersuchungen der Reliabilität Apomorphin-induzierter HGH-Sekretion festgestellt, daß diese sowohl (intra-individuell) in hohem Maß reproduzierbar (180) als auch unabhängig von Streßeffekten ist (26, 134), wenn auch mit hoher inter-individueller Variabilität (180).

Eine weitere Abhängigkeit besteht von den Glucose- und freien Fettsäure-Konzentrationen im Plasma. Adipositas (211) und Hyperglykämie (68), die sich nach neuroleptischer Langzeitbehandlung häufig zeigen (119), führen zu einer verminderten HGH-Sekretion nach Apomorphinstimulation. Die begleitende Laborbestimmung des Glucose-Plasmaspiegels war jedoch unauffällig, auch eine ausgeprägte Adipositas lag bei keinem Patienten vor.

Auch Hypercortizismus beziehungsweise langdauernde Cortisolbehandlung, die ebenfalls Einfluß auf die HGH-Serumwerte haben, lag nicht vor; die mitbestimmten Cortisolwerte lagen im Normbereich.

Ferner ist eine verminderte HGH-Antwort zu erwarten mit zunehmendem Alter (145) und bei Frauen (68, 136). Für die beiden weiblichen an der Studie teilnehmenden Patientinnen könnte hier eine Beziehung bestehen, nachdem beide nach 30 Tagen mit Werten von 2,2 und 1,1 ng/ml unter dem erwarteten HGH-Wert blieben. Am Tag 12 stimulierte jedoch eine Patientin mit 27 ng/ml, so daß ein geschlechtsspezifisches Ausbleiben der HGH-peaks nicht anzunehmen ist.

Bezüglich Alter ist anzumerken, daß die sogenannten "non-responder" am Tag 12 mit einem mittleren Alter von 37 ± 10 Jahren jünger, am Tag 30 mit 44 ± 9 Jahren 4 Jahre älter waren als der Gesamtdurchschnitt, dies jedoch ohne signifikante Beziehung.

Ettigi et al. (69) fanden ähnliche Ergebnisse über die Stimulierbarkeit dopaminerger Rezeptoren nach Absetzen von Neuroleptika. Von 17 untersuchten Patienten, die zwischen 2 und 15 Wochen Neuroleptika-frei waren, boten 8 Patienten HGH-peaks < 6 ng/ml, wohingegen alle 21 Kontrollpersonen, die keine Neuroleptika erhalten hatten, auf Apomorphin mit Peakkonzentrationen von 9 ng/ml oder mehr reagierten. Auffällig bei der vorerwähnten Untersuchung ist, daß keine der Kontrollpersonen, aber 6 der schizophrenen Patienten erhöhte HGH-Basalwerte (über 6 ng/ml) boten.

Auch bei dieser Studie zeigten einige Patienten erhöhte HGH-Basalwerte - 12 und 30 Tage nach Absetzen jeweils 1 Patient, noch unter Neuroleptika jedoch 3 Patienten. Diese drei Patienten waren mit unterschiedlicher Dosierung alle mit Haldol und Laevomepromazin vorbehandelt, einer zusätzlich mit Chlorprothixen und

Promethazin. Bei einem weiteren Patienten, der ebenfalls mit dieser Neuroleptika-Kombination vorbehandelt war, zeigte sich ein normaler HGH-Basalwert.

Die Ursachen für derart erhöhte HGH-Basalwerte sind nicht bekannt; auch ob eine Beziehung zu vorausgegangener Neuroleptika-Therapie besteht, ist unklar. Meltzer et al. (155) stellte die Hypothese auf, daß für den Fall einer Beziehung zwischen der schizophrenen Erkrankung und funktioneller dopaminerger Hyperaktivität (die die Prolaktin-Sekretion beeinflussenden DA-Neurone eingeschlossen) bei schizophrenen Patienten erniedrigte basale Prolaktin-Spiegel zu beobachten sein müßten. Diese Hypothese läßt sich übertragen (die basalen HGH-Werte sollten demzufolge erhöht sein), ließ sich jedoch weder in seinen noch in anderen Studien bestätigen (92, 180). Eine Erklärung könnte diese Hypothese in der vorliegenden Untersuchung auch nur für die erhöhten HGH-Basalwerte am Tag 12 und 30 sein, also nach Absetzen, nicht jedoch für die Erhöhungen unter Neuroleptika.

Andere Autoren (180, 202) fanden bei chronisch-schizophrenen Patienten, die 7 bzw. 5 Tage frei von Neuroleptika waren, normale HGH-Basalwerte oder nahmen Patienten mit erhöhten HGH-Basalwerten nicht in die Studie auf (172).

Akut-schizophrene Patienten zeigten nach Behandlung mit Neuroleptika signifikant erniedrigte HGH-Ausschüttungen nach Apomorphin-Stimulation, verglichen mit den HGH-Werten vor Neuroleptika (3, 133). Dies gilt als Hinweis auf durch Neuroleptika verursachte Rezeptorblockade und daraus resultierende durch Neuroleptika antagonisierte verminderte HGH-Sekretion. Es scheint möglich, daß die Neuroleptika-Spiegel bei den hier untersuchten Patienten auch 12 bzw. 30 Tage nach Absetzen noch ausreichten, um eine Dopamin-Rezeptor-Blockade aufrechtzuerhalten.

Eine derartige Erklärung ist jedoch aus mehreren Gründen fraglich. Zum einen wurde eine verminderte HGH-Sekretion nach Apomorphin bei chronisch-schizophrenen Patienten noch 15 Wochen nach Absetzen festgestellt (69), andere Studien bestätigten diese Er-

gebnisse (159, 179, 202), so daß eine inadäquate "washout"-Periode nicht ursächlich sein dürfte. Zum zweiten sollten bei anhaltender Neuroleptika-DA-Receptor-Blockade auch die basalen Prolaktin-Plasmaspiegel nach Absetzen noch erhöht sein (64). Die Prolaktin-Konzentrationen waren jedoch 12 und 30 Tage nach Absetzen gegenüber Tag 0 bereits signifikant abgefallen, so daß es auch aus diesem Grund unwahrscheinlich ist, daß ein möglicherweise noch vorhandener Neuroleptika-Spiegel die verminderte Stimulierbarkeit der DA-Rezeptoren verursacht. Hierzu ist anzumerken, daß bei diesen Überlegungen die Dopamin-Rezeptoren, die die HGH- bzw. Prolaktin-Sekretion beeinflussen, als identisch reagierend bezüglich eventuell noch bestehender Neuroleptika-Spiegel betrachtet werden. Es ist jedoch möglich, daß noch vorhandene Neuroleptika-Spiegel die Dopamin-Rezeptoren beeinflussen, die für die HGH-Regulation mitverantwortlich sind, nicht aber die die Prolaktin-Sekretion betreffenden Dopamin-Rezeptoren (69).

Auch eine weitere Auffälligkeit spricht gegen eine persistierende DA-Receptor-Blockade: am Tag 0 und

somit unter neuroleptischer Behandlung war die mittlere maximale HGH-Sekretion gegenüber den HGH-Basalwerten signifikant erhöht (Anstieg von $3,51 \pm 4,84$ auf $7,84 \pm 8,86$ ng/ml).

Dieses Ergebnis ist mit anderen Untersuchungen nicht in Einklang zu bringen, die, wie ausgeführt, für die Zeit der Neuroleptika-Behandlung eine Nicht-Stimulierbarkeit der Dopamin-Rezeptoren fanden (3, 133).

DA-Rezeptoren-Überempfindlichkeit wird nicht nur als mögliches biochemisches Korrelat der Schizophrenie diskutiert, sondern gilt ebenfalls als mögliche Ursache für Spätdyskinesien, die sich nach langjähriger Behandlung mit Neuroleptika bei einem Teil der Patienten entwickeln (181). Falls auch beim Menschen neuroleptische Behandlung die Empfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren erhöht, wie dies bei Tierversuchen beobachtet wurde (201, 207), sollte eine gesteigerte HGH-Antwort auf Stimulation insbesondere bei Patienten mit Spätdykinesien erfolgen.

Differenziert man in Patienten mit und ohne Spätdyskinesien und vergleicht die HGH-peaks miteinander,

so hat von 5 Patienten, bei denen unter Neuroleptika Spätdyskinesien zu beobachten waren, nur 1 Patient einen HGH-peak > 5 ng/ml. Allerdings bestand bei diesem Patienten ein erhöhter HGH-Basalwert.

12 Tage nach Absetzen hatten mit 10 Patienten doppelt so viele Spätdyskinesien vor Apomorphin-Applikation; von diesen 10 Patienten hatten 9 HGH-peaks > 5 ng/ml, nur einer stimulierte niedriger. Da 12 Tage nach Absetzen von 15 Patienten insgesamt 12 Patienten HGH-peaks > 5 ng/ml hatten, waren davon 9 Patienten mit Spätdyskinesien, nur 3 Patienten ohne Spätdyskinesien stimulierten > 5 ng/ml. Die mittleren HGH Maxima der Patienten mit TD betrugen $20,04 \pm 12,49$ ng/ml (Patienten ohne TD $7,72 \pm 7,25$ ng/ml).

30 Tage nach Absetzen hatten von 11 der Patienten mit Spätdyskinesien nur noch 5 Patienten HGH-peaks > 5 ng/ml. Jedoch: von 8 Patienten, die > 5 ng/ml stimulierten, waren somit 5 Patienten mit Spätdyskinesien. Auch der Mittelwert der maximalen HGH-Sekretion war bei den 11 Patienten mit TD mit $14,4 \pm 18,15$ ng/ml höher als bei den Patienten ohne TD ($10,52 \pm 8,03$ ng/ml), wenngleich die Differenz

geringer als am Tag 12 war.

Diese HGH-Ausschüttungen bei Patienten mit Spätdyskinesien sind dennoch kein Kennzeichen einer Dopamin-Receptor-Überempfindlichkeit, nachdem die Stimulationswerte akut schizophrener Patienten wesentlich höher waren. Doch sie bestätigen auch nicht die Ergebnisse anderer Autoren (69), die bei Patienten mit Spätdyskinesien signifikant niedrigere HGH-Stimulationswerte fanden als bei Patienten ohne Spätdyskinesien.

Die mit anderen Studien hingegen übereinstimmenden Ergebnisse, daß chronisch schizophrene Patienten nicht - wie akut Schizophrene - eine gesteigerte, sondern eher eine verminderte HGH-Sekretion nach Stimulation zeigen, deutet auf eine Subsensitivität der hypothalamischen Dopamin-Receptoren. Dies wird unterstützt von Friend et al. (80), der in Tierversuchen ein unterschiedliches Verhalten von hypothalamischen und nigro-striären Dopamin-Receptoren nach Neuroleptika-Gabe feststellte. Nach 20-tägigen

Haloperidol-Injektionen war die Zahl der Dopamin-Rezeptoren im Hypothalamus der Ratte reduziert, die Zahl der striatalen DA-Rezeptoren vermehrt. Andere Autoren berichteten von verminderten Prolaktin-Sekretionen nach Apomorphin-Applikation bei Ratten, die zuerst mit Haloperidol vorbehandelt und sodann abgesetzt wurden (158).

Im Gegensatz dazu wurde mit gleicher Vorbehandlung bei Ratten eine biochemisch nachweisbare Dopamin-Rezeptoren-Supersensitivität im Corpus striatum beobachtet (37), was als Ursache für die Entwicklung von Spätdyskinesien gilt (181). Demnach scheint das hypothalamische Dopamin-System schlecht geeignet als Modell für das nigro-striatale DA-System.

Ob ähnlich große Differenzen zwischen hypothalamischem und mesolimbischem Dopamin-System, das als Wirkungsort antipsychotischer Medikation vermutet wird, bestehen, bedarf weiterer Klärung.

Eine Empfindlichkeitssteigerung zumindest der die HGH-Sekretion beeinflussenden Dopamin-Rezeptoren

konnte nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil weisen die vorliegenden Resultate eher auf eine Subsensitivität nach chronischem Krankheitsverlauf und/oder chronisch neuroleptischer Behandlung hin.

5.2. Prolaktin

Die Patienten hatten nach einer durchschnittlichen neuroleptischen Behandlungsdauer von $12 \pm 6,5$ Jahren mittlere basale Prolaktin-Spiegel von $11,1 \pm 11,2$ ng/ml, nur die beiden weiblichen Patienten lagen über dem Normbereich.

Bei akut schizophrenen, unbehandelten Patienten sind die Prolaktin-Basalkonzentrationen im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen normal (155). Antidopaminerge Drogen wie Neuroleptika führen zu verminderter Hemmung der Prolaktin-Sekretion und erzeugen einen prompten Prolaktin-Anstieg im Blut (126), der keinen Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Psychotikern aufweist (92). Dieser Prolaktin-Anstieg nach Neuroleptika wurde in zahlreichen Studien dokumentiert. Das Interesse wandte sich der Frage zu, ob diese Prolaktin-Sekretionssteigerung bestehen bleibt oder ob sich Toleranz entwickelt, wie dies der Fall ist nach neuroleptisch induziertem Parkinsinoid (39) oder nach neuroleptisch verursachtem Anstieg der HVA-Konzentration im Liquor cerebrospinalis (174), nicht

jedoch gegenüber der antipsychotischen Wirksamkeit von Neuroleptika (57).

Studien, die die Prolaktin-Sekretion nach Neuroleptika-Gabe für die Dauer von 1-3 Monaten untersuchten, kamen zu der Feststellung, daß Neuroleptika keine Toleranz im tubero-infundibulären System bewirken, die Prolaktin-Werte blieben erhöht (92, 156). Gruen und Mitarbeiter fanden Prolaktin-Werte von 24 ± 10 bei Männern, 44 ± 20 ng/ml bei Frauen und werteten dies als Anzeichen eines Isomorphismus zwischen dem TIS-Prolaktin-System und dem Dopamin-System, in dem Neuroleptika ihre therapeutische Wirkung entfalten (92). Es zeigte sich jedoch, daß es nicht angebracht ist, von Kurz- auf Langzeitwirkungen von Neuroleptika zu schließen, nachdem sich beide erheblich voneinander unterscheiden (118, 144).

Auch die vorliegenden basalen Prolaktin-Plasmaspiegel stehen im Gegensatz zu der Hypothese einer nicht eintretenden Toleranzentwicklung und stimmen mit anderen Befunden nach neuroleptischer Langzeitmedikation überein:

Kolakowska et al. (128) fanden bei 6 Patienten, die 10 oder mehr Jahre neuroleptisch behandelt waren, mit 21 ± 13 ng/ml signifikant niedrigere Prolaktin-Spiegel als bei 7 akut behandelten Patienten mit 41 ± 11 ng/ml. Die Werte von 11 chronisch Schizophrenen lagen nach einer Behandlungsdauer von 4 Monaten bis 14 Jahren bei $13,2$ ng/ml (141). Naber et al. (164) untersuchten chronisch schizophrene Patienten nach einer durchschnittlich zwölfjährigen (5 - 25 Jahre) Neuroleptika-Einnahme: von 23 Männern hatte keiner Werte über 20 ng/ml, der durchschnittliche Prolaktin-Spiegel lag bei $4,9 \pm 4,1$ ng/ml. Die Werte der 35 Frauen lagen bei $13,7 \pm 12,1$ ng/ml, 17 % waren über dem Normbereich. Eine weitere Untersuchung zeigte Prolaktin-Werte von $10,9 \pm 8,9$ bei 12 männlichen und $17,2 \pm 8,2$ ng/ml bei 10 weiblichen Patienten (1 Patient lag über der Norm), die durchschnittlich 13 ± 3 beziehungsweise 14 ± 4 Jahre vorbehandelt waren (163).

Nach einer Neuroleptika-Langzeitbehandlung von 10 Jahren fanden de Rivera et al. (64), daß die Werte junger - weiblicher und männlicher - Patienten (17 - 45 Jahre) erhöht waren, ältere Männer (48 - 85 Jahre)

hatten normale, ältere Frauen leicht erhöhte Prolaktin-Werte. Eine derartige Beziehung zwischen Alter und Prolaktin-Konzentrationen konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden.

Ein Vergleich der Werte männlicher und weiblicher chronisch schizophrener Patienten nach 10-jähriger Behandlungsdauer ergab bei Männern normale, bei Frauen erhöhte Prolaktin-Plasmaspiegel (20).

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die vorliegende Studie: kein männlicher Patient hatte erhöhte Prolaktin-Werte, die basalen Prolaktin-Werte der Patientinnen lagen über dem Normbereich. Dieser geschlechts-spezifische Unterschied dürfte durch einen Faktor bewirkt werden, der Einfluß auf den Prolaktin-Plasmaspiegel nimmt: Östrogene üben eine antidopaminerge Wirkung auf die Prolaktin-Sekretion auf HVL-Ebene aus (77, 176). Das über die Norm erhöhte Prolaktin trotz Neuroleptika-Langzeitbehandlung könnte durch diesen Einfluß bedingt sein und wurde mehrfach berichtet (64, 224). Zuverlässige Aussagen über den Einfluß endogenen Östrogens können aufgrund der vorliegenden Daten nicht getroffen werden, da nur zwei Patientinnen die Studie beendet haben.

Die normalen Prolaktin-Konzentrationen langzeit-behandelter Patienten deuten auf eine Toleranzentwicklung der Dopamin-Rezeptoren im tuberoinfundibulären System innerhalb eines Zeitraums von 3 - 24 Monaten, gerechnet ab Beginn der Neuroleptika-Behandlung. Diese Toleranzentwicklung bewirkt eine Normalisierung der Prolaktin-Sekretion, die jedoch auch andere Ursachen haben könnte. Eine mögliche Erklärung könnte in der physiologischen Prolaktin-Regulierung selbst zu finden sein: hohe Prolaktin-Spiegel hemmen per feed-back-Mechanismus die Prolaktin-Sekretion (107). Hohe periphere Prolaktin-Konzentrationen erhöhen den Dopamin-Umsatz, was die eingangs beschriebene dopaminerge Hemmung der Prolaktin-Sekretion verstärken könnte. Wie weit eine solche Autoregulation jedoch unter der Dopamin-Receptor-Blockade durch Neuroleptika noch von Einfluß ist, ist unklar.

Zu denken ist im Zusammenhang mit den normalisierten Prolaktin-Werten daran, daß eine ständige, neuroleptisch-induzierte Hyperprolaktinämie zu einer Erschöpfung der lactotrophen Zellen und hierdurch

bedingten erniedrigten Prolaktin-Sekretion führen könnte. Stimulationstests haben jedoch erwiesen, daß dies als Ursache nicht in Frage kommt: TRH (Thyreotropin releasing hormone) ist ein potenter pharmakologischer Stimulus, der bei gesunden Personen einen etwa fünffachen Anstieg des Prolaktinspiegels bewirkt (109, 189). Langzeitbehandelte Schizophrene zeigten regelrechte Prolaktin-Erhöhungen nach TRH-Stimulation; Männer von $10,9 \pm 8,9$ auf 53 ± 15 ng/ml, Frauen von $17,2 \pm 8,2$ auf 81 ± 16 ng/ml (163).

Zusammenfassend deuten die unter Neuroleptika gemessenen Prolaktin-Werte auf eine Toleranzentwicklung im dopaminergen TIS, insbesondere bei männlichen Patienten hin.

Die Ergebnisse nach Absetzen der Neuroleptika bieten Anzeichen dafür, daß diese Toleranzentwicklung reversibel ist. Sowohl 12 als auch 30 Tage nach Absetzen waren die basalen Prolaktin-Spiegel signifikant gefallen, vergleichbar mit anderen Ergebnissen (141). Zander et al. fanden nicht nur

einen signifikanten Plasma-Prolaktin-Abfall von $19,2 \pm 20$ unter Neuroleptika auf $4,4 \pm 4,4$ 10 Tage beziehungsweise $3,6$ ng/ml 30 Tage nach Absetzen.

Auch im Liquor lagen mit einem signifikanten Prolaktin-Abfall von $4,14 \pm 4$ ng/ml (unter Neuroleptika) auf $0,86 \pm 0,6$ ng/ml 30 Tage nach Absetzen ähnliche Resultate vor (225).

Die Prolaktin-Werte nach Stimulation mit Apomorphin sind schwierig zu interpretieren. Zwar supprimiert Apomorphin die Prolaktin-Spiegel gleichbleibend, jedoch machen die interindividuelle Variabilität der basalen Prolaktin-Spiegel und die Unmöglichkeit, einen Größenumfang für die Prolaktin-Suppression festzulegen, die Diskussion schwierig (180).

Der Apomorphin-supprimierende Effekt auf die mittleren Prolaktin-Spiegel war unter Neuroleptika und 12 Tage nach Absetzen signifikant sowohl 60 als auch 120 Minuten nach Stimulation, nach 30 Tagen nur nach 60 Minuten. Auch waren die Apomorphin-supprimierten Prolaktin-Spiegel 12 und 30 Tage nach Absetzen verglichen

mit den Werten unter Neuroleptika signifikant erniedrigt. Eine derartig signifikante Suppression fand auch Rotrosen et al. bei 25 schizophrenen Patienten, allerdings auch bei 16 gesunden Kontrollpersonen (180). In der hier diskutierten Studie wurde ein Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen nicht durchgeführt. Aber auch eine vom Design vergleichbare Studie (69) zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Prolaktin-Suppression nach Apomorphin zwischen chronisch-schizophrenen, langzeitbehandelten Patienten und Kontrollgruppe. Mehr noch: in der Kontrollgruppe waren die Prolaktin-Konzentrationen nach Apomorphin ($3,4 \pm 0,41$ ng/ml) nicht signifikant verschieden von denen nach Placebo-Injektion ($3,11 \pm 0,77$ ng/ml) (die Werte der schizophrenen Patienten lagen bei $3,51 \pm 0,31$ ng/ml). Nachdem diese Patienten zwischen 2 und 15 Wochen Neuroleptika-frei waren, sind die Prolaktin-Suppressionswerte mit denen der vorliegenden Untersuchung durchaus vergleichbar (12 Tage NL-frei: $2,43 \pm 6,41$, 30 Tage NL-frei: $2,57 \pm 2,79$ ng/ml nach 60 Minuten).

In die Überlegungen miteinzubeziehen ist, daß 0,75 mg

Apomorphin zwar die Prolaktin-Spiegel von Patienten mit einer Hyperprolaktinämie senkt (149), daß zur Erniedrigung der Prolaktin-Konzentration bei normalen Personen jedoch Apomorphin-Dosen von 1,0 bis 1,5 mg benötigt wurden (173). Auf das gleiche Problem zielt eine Studie von Lal (135), die mit chronisch Haldol-behandelten Ratten durchgeführt wurde. Hier ergab sich, daß die zur Senkung von Prolaktin benötigte Apomorphin-Dosis niedriger war als die bei Kochsalz-behandelten Raten benötigte Dosis. Gemessen wird damit nicht die Höhe einer Receptor-Antwort, sondern ein spezifischerer Test für Supersensitivität ist der Nachweis einer erniedrigten Receptorschwelle (138, 217).

Für den Fall, daß sich beim Menschen nach Absetzen langjähriger Neuroleptikabehandlung eine Hypersensitivität der Dopamin-Receptoren entwickeln sollte, wäre nach 0,75 mg Apomorphin eine größere Differenz im Prolaktin-Abfall zwischen Schizophrenen und Kontrollpersonen zu erwarten gewesen. Nachdem dies nicht beobachtet werden konnte, legen diese und andere (180, 202) Ergebnisse den Schluß nahe, daß - sollte

bei der chronischen Schizophrenie eine Überempfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren vorliegen - sich diese nicht auf das tuberoinfundibuläre System erstreckt.

Ein anderes Resultat ist schwierig mit der vermuteten Wirkungsweise von Neuroleptika in Einklang zu bringen: wenn die Prolaktin-Sekretion Maß für die postsynaptische Receptor-Blockade sein soll, wie dies postuliert wurde, so sollte - auch in Anbetracht der hohen täglichen Dosen, die den Patienten verordnet waren - ein Prolaktin-Absinken nach Apomorphin unter Neuroleptika nicht eintreten, sondern erst nach Absetzen und mithin Beendigung der Receptorblockade. Bei den untersuchten Patienten war jedoch auch unter Neuroleptika eine signifikante Prolaktin-Suppression zu beobachten.

Insbesondere ein Aspekt sollte noch herausgestellt werden: 30 Tage nach Absetzen bestand zwischen allen gemessenen Prolaktin-Werten (30 Minuten vor und 60 bzw. 120 Minuten nach Apomorphin-Applikation) und den Spätdyskinesien (vor als auch nach Apomorphin) eine signifikant negative Beziehung.

30 Tage nach Neuroleptika-Entzug scheint somit ein niedriger, sowohl basaler als auch stimulierter Prolaktin-Spiegel mit dem Auftreten von Spätdyskinesien, ebenfalls vor und nach Stimulation, verknüpft zu sein.

Einer gesteigerten postsynaptischen DA-Receptor-Empfindlichkeit, die im Striatum nach Beendigung der Neuroleptika-Blockade das Auftreten von Spätdyskinesien verursacht oder begünstigt, würde im TIS über verstärkte dopaminerge Hemmungskontrolle eine verminderte Prolaktin-Sekretion entsprechen. Eine derartige Beziehung berichtete auch Burnett et al. (29), der bei Patienten mit Spätdyskinesien niedrigere Prolaktinwerte als bei Patienten ohne TD feststellte.

Jedoch lassen die zahlreichen Faktoren, die Einfluß auf den Prolaktin-Spiegel nehmen, fehlende Normwerte für die Suppression nach Apomorphin sowie die Ergebnisse von Tierversuchen über Verschiedenartigkeit der DA-Receptoren im TIS und Striatum die Bedeutung der festgestellten Beziehung zwischen Prolaktin und Spätdyskinesien fraglich werden. Andere Studien konnten bei Patienten mit TD keine Beziehung zu Prolaktin-Konzentrationen nach Neuroleptika-Entzug

finden (69, 202).

Ein Beweis der Hypothese, daß Patienten mit Spätdyskinesien eine endokrine Supersensitivität zeigen, wie dies im nigrostriären Bereich der Fall zu sein scheint, kann mit den vorliegenden Ergebnissen nicht geliefert werden.

Dies schließt nicht aus, daß Veränderungen dopaminerger Strukturen oder Aktivitäten ein biochemisches Korrelat der Schizophrenie darstellen können. Jedoch: inwieweit Dopamin-Rezeptoren des TIS den DA-Rezeptoren des mesolimbischen oder mesocorticalen Trakts als Modell dienen können, inwieweit indirekte Untersuchungen wie neuroendokrine Stimulationstests die von zahlreichen Parametern beeinflussten Abläufe an prä- und postsynaptischen Rezeptoren reflektieren, inwieweit Ergebnisse akut Schizophrener vergleichbar sind mit Patienten, die eventuell adaptiven Prozessen unterliegen, entweder gekoppelt mit der Chronizität der Erkrankung oder mit der Pharmakotherapie, kann aufgrund der uneinheitlichen Resultate nicht entschieden werden.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Prolaktin-Werten und den nach dem AMDP- und BPRS-System erhobenen psychopathologischen Daten ergab sich nicht. Zwar besteht bei Akut-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Potenz eines Neuroleptikums, die Prolaktin-Sekretion zu steigern und seiner antipsychotischen Eigenschaft (92, 139). Andererseits zeigt die Prolaktin-/Neuroleptika - Dosis-Kurve bereits bei subtherapeutischen Neuroleptika-Dosen Sättigung. Eine Beziehung zwischen psychopathologischem Befund und Prolaktin-Konzentrationen ist dann bei therapeutischen Neuroleptika-Dosen nicht zu erwarten (128, 141).

Insbesondere auch im Hinblick auf die Eigenschaften von 3 Neuroleptika (Clozapin, Sulpirid, Thioridazin), die entweder einen starken antipsychotischen Effekt haben bei nur geringer Prolaktin-Sekretionssteigerung oder einen verhältnismäßig schwachen antipsychotischen Effekt bieten bei starker Prolaktin stimulierender Wirkung (1, 2), scheint das TIS bezüglich der therapeutischen Wirkung von Neuroleptika von untergeordneter Bedeutung.

Eine fehlende Abhängigkeit zwischen Prolaktin und Psychopathologie , wie es das Resultat dieser Studie ist, war daher zu erwarten, ohne daß damit die Hypothese einer zentralen Bedeutung dopaminerger Strukturen in der Genese der Schizophrenie beeinträchtigt würde (198).

5.3. Noradrenalin

Die Noradrenalin-Plasmabestimmungen zeigen ein anderes Bild als die Prolaktinbestimmungen. Die Werte aller Patienten lagen unter Neuroleptika über dem Normbereich, der Mittelwert war mit $0,51 \pm 0,2$ ng/ml mehr als zweifach über die Norm erhöht ($0,21 \pm 0,08$ ng/ml).

Dies stimmt überein mit Ergebnissen, die sowohl nach kurzfristiger als auch nach langfristiger Verabreichung von Neuroleptika gefunden wurde. Sarafoff und Mitarbeiter berichteten von erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegeln nach kurzzeitiger Clozapin-Behandlung (185). Auch nach Langzeitgabe scheinen Neuroleptika über eine Blockade adrenerger Rezeptoren (166) und damit verbundene Aktivierung präsynaptischer noradrenerger Neurone einen Anstieg des Noradrenalin-Umsatzes per feed-back-Mechanismus zu bewirken (8, 15, 28). Bei 23 männlichen und 35 weiblichen chronisch schizophrenen Patienten waren nach 5 - 21 Jahren neuroleptischer Behandlung die Noradrenalin-Spiegel mit $0,85 \pm 0,46$ ng/ml überhöht, kein Wert lag im

Normbereich (164). Bei den 13 Patienten von Zander et al., durchschnittlich $13,8 \pm 3,4$ Jahre neuroleptisch behandelt, wurden dreimal so hohe mittlere NA-Spiegel gemessen ($0,66 \pm 0,2$ ng/ml) wie bei Kontrollen (225).

Für erhöhte Noradrenalin-Plasmaspiegel stehen natürlich zahlreiche andere Ursachen zur Verfügung. Neben Tumoren des chromaffinen Systems (200) treten erhöhte Katecholaminspiegel als Ausdruck gesteigerter Aktivität des sympathischen Nervensystems auf (70). Die Gründe sind vielfältig: emotionaler Stress, Untersuchungsbedingungen, motorische Aktivität etc. Jedoch: geht man davon aus, daß ein erhöhter Sympathikotonus aufgrund von Stress vorliegt, so sollten entsprechende Kennzeichen adrenerger Aktivität wie Anstieg von Puls und Blutdruck zu beobachten sein. Eine signifikante Beziehung konnte weder in der vorliegenden noch in den oben zitierten Studien festgestellt werden. Zwei Patienten waren hinsichtlich Frequenz und RR auffällig. Bei einem Patienten bestand eine tachykarde Pulsfrequenz, dieser hatte unter Neuroleptika auch sehr hohe Noradrenalin-Werte (823, 647, 892 pg/ml). Der andere Patient, bei dem

mit 140/100 mm Hg ein erhöhter RR gemessen wurde, zeigte nur geringfügig über dem Normbereich liegende Noradrenalin-Werte, dies jedoch, wie ausgeführt, ohne statistischen Zusammenhang.

Auch die Mitbestimmung von Cortisol bringt in diesem Zusammenhang keinen Aufschluß. Die Cortisolausschüttung wird über das hypothalamisch-hypophysäre System reguliert. Eine neurale Stimulation des Hypothalamus durch Streß führt zur Freisetzung des corticotropin releasing factor (CRF). Dieser bewirkt im HVL die Sekretion von ACTH, wobei ein Anstieg der ACTH-Sekretion im Streß zu gesteigerter Synthese und Sekretion von Cortisol führt.

Die Cortisol-Bestimmungen lagen unter Neuroleptika und 30 Tage nach Absetzen jedoch nur gering über dem Normbereich. Sie waren unter Neuroleptika sowohl zu Untersuchungsbeginn als auch 60 Minuten später signifikant positiv korreliert mit diastolischem und systolischem Blutdruck. Im Verhältnis zu den Noradrenalin-Werten bestand eine derartige Beziehung nicht; lediglich 12 Tage nach Absetzen war eine - allerdings

signifikant negative - Korrelation festzustellen. Zu Untersuchungsbeginn und nach 1 Stunde hatte ein Teil der Patienten demnach niedrigere Noradrenalin-Plasmaspiegel.

Eine Möglichkeit, die erhöhten Noradrenalin-Plasma-Werte zu interpretieren bietet die Hypothese, daß Schizophrenie per se mit erhöhten NA-Plasmaspiegeln verbunden ist. Dies stützt sich auf Untersuchungen mit akut-schizophrenen Patienten mit erhöhten NA-Werten, auch im Liquor wurden Erhöhungen gemessen (131).

Jedoch gibt es nicht nur Zweifel hinsichtlich der Bedeutung dieser Ergebnisse, nachdem andere Autoren bei chronisch Schizophrenen konträre Resultate erhielten.

Zum einen sind die NA-Plasmaspiegel bei akuten Patienten zwar gegenüber Normalwerten signifikant erhöht. Die in dieser und anderen Studien (164, 225) mit langzeitbehandelten chronisch schizophrenen Patienten festgestellten Werte waren jedoch verglichen mit denen akuter Patienten nochmals wesent-

lich höher.

Zum zweiten spricht der Verlauf 12 und 30 Tage nach Absetzen eher für eine neuroleptisch bedingte Erhöhung als für andere Ursachen. Denn: 12 Tage nach Absetzen lagen die mittleren Noradrenalin-Plasmaspiegel bei allen drei Bestimmungen im Normbereich, nur noch bei 2 Patienten lag der Wert nahezu gleichbleibend über der Norm. Und: die Mittelwerte zeigten - verglichen mit denen unter Neuroleptika - einen signifikanten Abfall nach Absetzen.

Dies bestätigt andere Absetzstudien; ein 30-tägiges Absetzen bewirkte dort einen signifikanten Abfall der Noradrenalin-Plasmawerte (von $0,66 \pm 0,2$ auf $0,36 \pm 0,1$ ng/ml), während die Konzentration von MHPG, dem Hauptmetaboliten des Noradrenalin im Liquor, vom Neuroleptika-Entzug nicht beeinflusst war (225). Sie war trotz chronischer Neuroleptika-Behandlung normal und mit den Noradrenalin-Plasmaspiegeln nicht korreliert.

Die überhöhten Noradrenalin-Plasma-Konzentrationen scheinen somit eher durch periphere α -adrenerge

Receptor-Blockade durch Neuroleptika verursacht zu sein als durch eine primäre Störung im Noradrenalin-System. Die Ergebnisse deuten ferner darauf hin, daß sich die erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegel auch nach neuroleptischer Langzeitmedikation finden. Eine Adaption scheint - zumindest peripher - nicht einzutreten.

Jedoch sind diese Ergebnisse im Hinblick auf Hypothesen, die die Grundstörung der Schizophrenie im noradrenergen System postulieren, nicht geeignet, diese zu widerlegen. Zwar ist die Bestimmung der Noradrenalin-Konzentration im Plasma im Vergleich mit Untersuchungen der Katecholaminabbauprodukte im Urin besser geeignet, kurzfristige Änderungen der NA-Konzentrationen zu erfassen. Ausgehend von NA-Plasmabestimmungen sind Aussagen über zentrale Noradrenalin-Änderungen dennoch nur begrenzt möglich, denn gemessen werden nur die an peripheren Erfolgsorganen eintretenden Noradrenalin-Konzentrationsänderungen, wenngleich diese zentral vermittelt werden.

Zuverlässigere Daten, inwieweit das Noradrenalin-

System bei schizophrener Symptomatik involviert ist, bieten u.a. post-mortem-Studien. So bestätigten die Autopsiebefunde von Kleinman et al. (127) frühere Befunde, wonach bei paranoid schizophrenen Patienten die Noradrenalin-Konzentrationen im Gehirn erhöht sind: die mittlere NA-Konzentration im N. accumbens chronisch paran. Schizophrener war - verglichen mit anderen Schizophrenen und Normalen signifikant erhöht ($2,54 \pm 1,62$ versus $0,82 \pm 0,60$ ng/mg protein). Ähnlich signifikant erhöht war die Noradrenalin-Metaboliten-Konzentration, das MHPG ($1,61 \pm 0,77$ vs. $0,71 \pm 0,4$ ng/mg protein) (127).

Gleichzeitig werfen diese Befunde ein weiteres Problem auf. Erhöht waren die NA- und MHGP-Konzentrationen chronisch paranoider Schizophrener statistisch signifikant nicht nur im Vergleich zu "Normalen", sondern auch im Vergleich zu "chronisch-undifferenzierten" Schizophrenen.

Dies könnte als Hinweis gewertet werden, daß eine unterschiedliche schizophrene Symptomatik auch durch unterschiedliche biochemische oder morphologische Grundstörungen verursacht wird.

Bei der hier diskutierten Studie handelt es sich um eine inhomogene Gruppe chronisch schizophrener Patienten, nur bei 6 von ihnen bestanden paranoid-halluzinatorische Symptome. Eine signifikante Beziehung zwischen Noradrenalin-Werten und psychischem Status konnte allerdings weder unter Neuroleptika noch nach Absetzen festgestellt werden.

Im übrigen sollen die vorliegenden Resultate aufgrund der oben gemachten Einschränkungen nicht "überinterpretiert" werden. Denn erklärtes Ziel der Untersuchung war es nicht, primär pathologische Mechanismen im noradrenergen System, sondern Veränderungen im Dopamin-Receptor-Verhalten nach Langzeitmedikation und Absetzen zu untersuchen. Eine Miterfassung anderer wichtiger biochemischer Parameter ist dabei sinnvoll, läßt jedoch nur eingeschränkte Aussagen zu.

5.4. Psychopathologie

Die nach dem AMDP-System erhobenen Daten über psychopathologische Auffälligkeiten zeigen 12 Tage nach Absetzen mit Ausnahme dreier Syndromscores leichte Verbesserungen, bei dem apathischen Syndrom sind diese signifikant. Verschlechterungen zeigten demnach nur die unter den Scores Hostilität, manisch und paranoid zusammengefaßten Symptome. 30 Tage nach Absetzen war nur noch der Score Hostilität verschlechtert, alle anderen waren verbessert, davon drei (I, VII, X) signifikant gegenüber der Exploration unter Neuroleptika.

Die Interpretation der psychopathologischen Daten kompliziert sich, nachdem sich innerhalb der einzelnen Syndromscores manche Patienten verbesserten, andere blieben unverändert oder verschlechterten sich.

Den eindeutigsten Verlauf zeigt das apathische Syndrom mit signifikanter Erniedrigung 12 und 30 Tage nach Absetzen. Die Verbesserung in den hier erfaßten Einzelsymptomen (z.B. gehemmt, verlangsamt, affekt-

arm, antriebsarm, antriebsgehemmt) läßt vermuten, daß dies wesentlich verursacht wird durch den nicht mehr präsenten Einfluß von Neuroleptika. Nach Einnahme von Neuroleptika ist ein sogenanntes "Neuroleptisches Syndrom" zu beobachten, das sich als Antriebs- und Affektverarmung (niedriges "psychisch-energetisches Niveau") manifestiert (95). Auch verfügen Neuroleptika über starke sedierende Wirkungen, wobei jedoch gilt, daß je stärker die Neuroleptikose, desto geringer die Sedation. Ein deutlich sedierendes Neuroleptikum wie Levomepromazin (mittlere Neuroleptikose) oder Promethazin (keine Neuroleptikose, nur Sedation) (19), hatten fast 50 % der Patienten in Kombinationsbehandlung erhalten. Bezieht man Patienten mit ein, die Haloperidol, das als hochpotentes NL mit stark dämpfender Komponente gilt (19), einnahmen, so ergeben sich 60 %. Die Verbesserungen der Syndrom-Scores VII und X lassen sich möglicherweise ähnlich erklären, nachdem auch hier Antrieb und Affekt mit erfaßt werden.

Die anderen Syndromscores zeigten nur geringfügige Veränderungen, so daß zumindest 30 Tage nach Absetzen

bei den Patienten keine psychotische Exacerbation zu beobachten war. Diese AMDP-Daten betreffen jedoch nur die Patienten, die die Studie beendet haben. 3 weitere Patienten dagegen schieden aus, nachdem es im Zeitraum zwischen 12 und 30 Tagen nach Absetzen der Neuroleptika zu einem psychotischen Rezidiv gekommen war.

Eine andere Absetzstudie zeigt insbesondere bei dem erwähnten Hostilitätssyndrom einen anderen Verlauf: ein Absinken (von $5,8 \pm 5$ auf $4,3 \pm 3$) war hauptverantwortlich für die im AMDP-Total-Score beobachtete Besserung ($38,1 \pm 20$ auf $30,8 \pm 20$) nach 30 Tagen (226). Bezüglich der Patienten, die wegen psychotischer Symptomexacerbationen wieder neuroleptisch behandelt werden mußten, besteht dagegen eine größere Übereinstimmung.

Der nach dem BPRS-System erhobene psychische Befund zeigt ähnliche Tendenzen; signifikante Verbesserung nur für den Anergie-Score, nicht signifikanter Anstieg der Scores Feindseligkeit und Aktivierung.

Die Patienten bieten demnach Anzeichen allgemein erhöhter Aktivität, jedoch auch körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit, auffällige Psychomotorik und gesteigerte Emotionalität.

Eine leichte Diskrepanz besteht zwischen dem BPRS-Score 1 "Angst-Depression" (Anstieg von $8,3 \pm 3,2$ auf $9,2 \pm 3,8$) und dem AMDP-Score VIII - "gehemmt-depressiv" (Absinken von $3,6 \pm 2,6$ auf $3,2 \pm 2,6$). Wahrscheinlich wird diese Diskrepanz verursacht durch die Symptome "Auffassungs-, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen", die im AMDP-Score VIII mit zu explorieren sind und bei den Patienten nach Absetzen weniger ausgeprägt waren, wie auch am Score X zu sehen, der diese Störungen ebenfalls beinhaltet und ebenfalls eine leichte Verbesserung zeigte. Im BPRS-System dagegen sind diese Störungen im Score 1 nicht zu bewerten.

Die positiven Faktoren des BPRS-Systems 3, 4, 5, die bei florider psychotischer Symptomatik verstärkt auftreten (10), sind Tag 30 verglichen mit Tag 0 leicht und nicht signifikant angestiegen. Dies könnte

ein erster Hinweis auf zu erwartende Rezidive sein. Eine Studie von Hogarty und Ulrich (102) berichtet von Rückfallquoten von 50 % innerhalb von 30 Wochen nach Absetzen einer neuroleptischen Langzeitmedikation, wohingegen die 3-Jahres-Rückfallquote nach Erstmanifestation einer Schizophrenie höher ist nach Kurzzeit- als nach kontinuierlicher Neuroleptika-Behandlung.

Zahlreiche Absetzstudien beziehungsweise Studien, die einen Vergleich herstellen zwischen neuroleptisch und Placebo-behandelten Schizophrenen, haben die Rezidivquote beider Gruppen untersucht. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich.

Caffey et al. (31) berichteten eine Rezidivquote bei 259 Patienten von 45 % nach Placebo und 5 % unter Neuroleptika nach 4 Monaten. Hogarty et al. (101) fanden bei 361 Patienten eine Rezidivquote von 67 % nach Placebo und 31 % nach Neuroleptika nach 6 Monaten. Prien et al. (175) untersuchten 325 Patienten; 56 % Placebo-, 20 % Neuroleptika-Rückfallquote. Eine Zusammenstellung von Studien, die damit insgesamt 3.519 Patienten erfaßte, zeigte, daß nach

Placebo-Gabe 55 % der Patienten einen Rückfall erleiden, nach Neuroleptika nur 19 % (58).

Damit ist eine neuroleptisch bedingte Verminderung des Rückfallrisikos zwar belegt, doch gehen immer mehr Studien davon aus, daß es sogenannte "drug-responder" unter den schizophrenen Patienten gibt, die sich auf Neuroleptika-Gabe verbessern sowie "drug-non-responder", bei denen eine neuroleptische Behandlung die psychotische Symptomatik nicht verbessert (152, 153, 154).

Da Neuroleptika ernste Neben- und Spätwirkungen haben, wurden in den letzten Jahren verstärkte Anstrengungen unternommen, unter schizophrenen Patienten diejenigen herauszufinden, die einer NL-Behandlung nicht bedürfen ("drug-non-responder").

Eine Studie von Judd et al. (115) befaßte sich mit 24 männlichen akuten Schizophrenen, von denen 10 paranoide und 14 nicht-paranoide Symptomatik zeigten. Nachdem paranoide Patienten vermutlich eine bessere Prognose haben als nicht-paranoide Schizophrene (114, 171), ging man von der Hypothese aus, daß sie auch unterschiedlich auf neuroleptische Medikation reagieren würden. In beiden Gruppen wurde deshalb ein Teil

neuroleptisch, ein Teil mit Placebo behandelt. Die beiden NL-behandelten Gruppen (6 paranoide Patienten, 6 nicht-paranoide Patienten) reagierten zwar beide positiv, die Verbesserung der nicht-paranoiden Patienten war jedoch verglichen mit paranoiden weniger ausgeprägt.

Bei den Placebo-behandelten Patienten war dies anders. Die 4 paranoiden Patienten verschlechterten sich signifikant, bei den 8 nicht-paranoiden Patienten war eine solche Verschlechterung nicht zu beobachten.

Andere Autoren konnten eine solche Subgruppe von Patienten, die keine medikamentöse Behandlung benötigt, nicht feststellen oder erhielten Resultate, die denen von Judd et al. widersprechen (125), so daß diese Frage bislang nicht geklärt ist.

Die Patienten der hier diskutierten Studie haben auf Neuroleptika-Behandlung nie befriedigend reagiert. Häufige psychotische Rezidive führten zu erneuter stationärer Behandlung und letztlich zu einer neuroleptischen Dauertherapie.

Eine Einteilung der Patienten nach dem obigen System in 2 Subgruppen "paranoid - nicht-paranoid" und Untersuchung, ob paranoide Patienten, wie zu vermuten wäre, auf den Neuroleptika-Entzug im Vergleich zu nicht paranoiden Patienten mit signifikanter Verschlechterung des psychischen Befunds reagieren, erscheint aus mehreren Gründen nicht sinnvoll. Zum einen zeigen viele Einzeluntersuchungen, daß akute und chronische Populationen schwer vergleichbar sind. Zum zweiten reicht der Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nicht aus, um Tendenzen aufzuzeigen, ob eine bestimmte psychotische Symptomatik signifikant mit Rückfall nach Neuroleptika-Entzug korreliert ist und eine andere nicht. Absetz-Studien in größerem Umfang mit begleitenden klinischen und biochemischen Untersuchungen könnten zur Klärung dieser wichtigen Frage beitragen.

Eine statistisch signifikante Beziehung zwischen psychopathologischem Befund und biochemischen Parametern wurde nur für die BPRS- und HGH-Daten festgestellt. Damit wurden frühere Ergebnisse nicht be-

stätigt, wonach Patienten mit raschem psychotischem Rezidiv nach Neuroleptika-Entzug sehr hohe Noradrenalinwerte ($1,02 \pm 0,47$ ng/ml) und wesentlich niedrigere Prolaktinwerte in Plasma und Liquor (8 ± 5 bzw. $2,4 \pm 0,8$ ng/ml) unter Neuroleptika haben verglichen mit Patienten, die die Studie beendeten (225).

Eine derartige Tendenz war bei dieser Untersuchung nicht festzustellen. Die Plasma-Noradrenalin-Werte der "drop-out"-Patienten ($478,1 \pm 46$ pg/ml) waren niedriger, die Plasma-Prolaktin-Werte ($57,07 \pm 39,76$ ng/ml) waren wesentlich höher verglichen mit den Patienten, die nach 30 Tagen noch kein Rezidiv erlitten hatten.

Die Beziehung zwischen HGH-Werten und Psychopathologie ist anders, als es die Hypothese, daß schizophrene Symptomatik durch funktionelle dopaminerge Überaktivität mitverursacht wird, vermuten ließe. Sowohl unter Neuroleptika als auch 30 Tage nach Absetzen bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen BPRS-Gesamtscore und stimulierten HGH-Werten (HGH max). Unter Neuroleptika wurde dies

auch für die basalen HGH-Werte festgestellt. Patienten mit hohen HGH-Werten waren demnach psychopathologisch weniger auffällig als andere.

Die Ergebnisse bei akuten Schizophrenien gaben Anlaß zu der Vermutung, daß überempfindliche Dopamin-Receptoren, eventuell im mesolimbischen System, verantwortlich für psychotische Symptomatik sind, da eine solche Überempfindlichkeit anderer - nicht mesolimbischer - Dopamin-Receptoren anhand der gesteigerten HGH-Antwort auf DA-Agonisten-Stimulation festgestellt wurde.

Bei den hier untersuchten chronischen Patienten bestand ein solcher Zusammenhang nicht, eher das Gegenteil war der Fall.

Dies legt den Schluß nahe, daß es sich bei akuter und chronisch schizophrener Symptomatik um zwei zu unterscheidende Vorgänge handelt, von denen ein jeder mit einem spezifischen pathologischen Prozeß assoziiert zu sein scheint.

Dopaminerge Mechanismen könnten nur von Bedeutung

sein für eine Phase akuter Psychose, die in manchen, aber nicht allen Formen der Schizophrenie auftritt (160). Eine Erklärung, die in die gleiche Richtung zielt, wäre, daß eine Störung im Dopamin-System nur bei positiver produktiver schizophrener Symptomatik besteht (113).

Crow (55) traf eine Unterteilung der bei schizophrenen Erkrankungen auftretenden Symptome in 2 Gruppen. Das Syndrom Typ I, ein Äquivalent "akuter Schizophrenie", wird charakterisiert durch positive Symptome wie Wahn, Halluzinationen und Denkstörungen und ist gekoppelt mit Veränderungen der dopaminergen Rezeptoren und/oder Transmission. Das Syndrom Typ II, ein Äquivalent des "Defekt-Stadiums", wird charakterisiert durch negative Symptome wie affektive Verflachung, mangelndes Ausdrucksvermögen u.a. und steht in keiner Beziehung zu dopaminerger Transmission, ist dagegen vielleicht verbunden mit intellektueller Minderleistung und Strukturveränderungen im Gehirn. Bezüglich Neuroleptika-Behandlung scheinen Typ I - Symptome sich in gewissem Umfang zu bessern; nicht dagegen die Typ II - Symptome, diese scheinen eher

mit schlechter Langzeitprognose verbunden zu sein.

Wendet man dieses Unterteilungsschema auf die hier untersuchten Patienten an, so zeigt sich, daß bei allen Patienten nach langem Krankheitsverlauf ein Defekt-Syndrom zu diagnostizieren war. Aus den Krankengeschichten geht hervor, daß bei einem Teil der Patienten schon immer nur sogenannte negative Symptome zu beobachten waren. Bei anderen entwickelten sich diese aus positiven Symptomen oder beides besteht nebeneinander.

Dies mag erklären, daß die Ergebnisse dieser Studie keine Unterstützung der Richtigkeit der Dopamin-Hypothese, insbesondere was schizophrene Patienten mit Defektsyndrom betrifft, bietet.

5.5. EPMS und Spätdyskinesien

Unter Neuroleptika zeigten 87 % der Patienten nach der Simpson Rating Scale extrapyramidalmotorische Symptome, wenn auch nicht stark ausgeprägt.

Von striären Neuronen ist eine Toleranzentwicklung den EPMS-verursachenden Neuroleptika gegenüber bekannt (13): EPMS entwickeln sich ungefähr 2 - 4 Wochen nach Neuroleptika-Therapiebeginn und vermindern sich sodann in der Intensität. Zumindest 30 % der neuroleptisch behandelten Patienten benötigen 3 Monate nach Behandlungsbeginn wegen persistierender EPMS - meist Parkinson-Syndrom - Anticholinergika (87). Bei den hier untersuchten Patienten waren 93 % anticholinergisch behandelt.

Nach Absetzen der Neuroleptika zeigten die EPMS den erwarteten Verlauf einer signifikanten Verbesserung nach 12 und 30 Tagen. In der Regel sind EPMS nach Neuroleptika-Entzug innerhalb einiger Tage bis Wochen nicht mehr zu beobachten (88). Bei dieser Studie hatten jedoch 30 Tage nach Absetzen noch immer 74 % der Patienten nach der Simpson-

Skala extrapyramidalmotorische Störungen, wenn auch nur in leichter Form. Auch andere Untersuchungen berichteten Fälle, bei denen die EPMS noch über einige Monate anhielten oder möglicherweise irreversibel waren (98).

Eine signifikante Beziehung zwischen EPMS und anderen Daten, insbesondere Spätdyskinesien, lag nicht vor.

Dies ist von Interesse, nachdem ein Zusammenhang zwischen extrapyramidalmotorischer Symptomatik in Form eines Parkinsinoids und Spätdyskinesien beschrieben wurde. Patienten mit Parkinsinoid sollen demnach eher zur Entwicklung von Spätdyskinesien neigen als Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung kein Parkinsinoid zu beobachten war (49). Eine derartige Beziehung konnte hier nicht festgestellt werden, auch andere Studien haben dies nicht bestätigen können (14, 117, 123).

Berichte hingegen, wonach bei Patienten gleichzeitig sowohl Spätdyskinesien als auch ein Parkinsinoid auftraten (60, 71), stimmen mit den hier gemachten

Beobachtungen überein. Von 87 % der Patienten mit EPMS hatten 33 % gleichzeitig Spätdyskinesien. Dies erscheint als Widerspruch, denn ursprünglich ging man davon aus, daß das medikamentöse Parkinsinoid (hypokinetisch) aus verminderter Aktivität des Dopamin-Systems und Spätdyskinesien (hyperkinetisch) aus gesteigerter Aktivität des Dopamin-Systems resultieren.

Aufschluß über diesen Widerspruch geben Untersuchungen über veränderte Receptorfunktion nach chronischer Blockade. Wie einleitend erwähnt führt langdauernde Denervation von Rezeptoren zu einer gesteigerten Empfindlichkeit des postsynaptischen Receptors; nach Denervation reagiert die postsynaptische Zelle mit gesteigerter Entladungsaktivität ("firing-rate") auf Dopamin-Konzentrationen, die zuvor nur eine niedrige Entladungsaktivität zur Folge hatten (167). Tierversuche haben die Entwicklung einer Hypersensitivität bestätigt (30, 162).

Einen wesentlichen Beitrag zur Erklärung des Phänomens, daß zwei Arten extrapyramidalmotorischer

Störungen simultan auftreten, von denen sich das Parkinsinoid als hypo-, Spätdyskinesien als hyperkinetische motorische Störung äußert, wobei beide dopaminerg verursacht scheinen, könnten Überlegungen bringen, wonach unterschiedliche Dopamin-Receptor-Populationen existieren.

Im dopaminergen System wurden inhibitorische und excitatorische Rezeptoren gefunden (40, 41), was auch für das cholinerge System gilt (178, 205). Nach Klawans könnten diese beiden, auf Dopamin mit Hemmung oder Erregung reagierenden Receptortypen für die voneinander unabhängig und auch gleichzeitig auftretenden extrapyramidal-motorischen Störungen verantwortlich sein. Das Parkinsinoid wäre verknüpft mit einer Blockade von Rezeptoren, die durch Dopamin gehemmt werden. Spätdyskinesien stünden in Beziehung zu einer gesteigerten Empfindlichkeit von Rezeptoren, die durch Dopamin erregt werden (124). Damit könnte erklärt werden, warum Parkinsinoid und Spätdyskinesien, beide abhängig vom Dopamin-System, auftreten, ohne in Beziehung zueinanderzustehen.

Spätdyskinesien waren unter Neuroleptika bei 33 % der Patienten zu beobachten. Dies steht im Einklang mit den Angaben einiger Autoren. Hippius und Lange berichteten eine Prävalenz von Spätdyskinesien bei 244 neuroleptisch behandelten Männern und 287 Frauen von 34 % (99). Degkwitz und Mitarbeiter fanden eine Prävalenz von 70 % nach 10-jähriger kontinuierlicher Neuroleptika-Behandlung (61). Bei einer Erhebung in Österreich und der Schweiz, die 10.019 Patienten erfaßte, wurde eine Häufigkeit persistierender extrapyramidalmotorischer Störungen von 0,46 % festgestellt (100). Eine Zusammenstellung der Studien von 19 Autoren, die damit 20.000 Patienten erfaßte, ergab eine Prävalenz von TD zwischen 0,5 und 39 % (50).

Neben anderen liegt ein Faktor, der diese beträchtlichen Unterschiede mitverursacht, in dem Alter der untersuchten Patienten. Bei dieser Studie bestand eine signifikante Beziehung zwischen Alter und Spätdyskinesien. Dies bestätigt andere Untersucher, daß Alter einen der wichtigsten prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung von Spätdyskinesien darstellt (74, 193).

Die Patienten mit Spätdyskinesien hatten ein Durchschnittsalter von 49 ± 6 Jahren; dies stimmt überein mit Berichten, daß irreversible Spätdyskinesien selten vor 40 Jahren und häufig ab einem Alter von 55 Jahren auftreten (51). Welche Bedeutung dem Faktor "Alter" bei der Entwicklung von Spätdyskinesien zukommt, ist nur teilweise geklärt. Denn auch ohne neuroleptische Behandlung neigen ältere Menschen zu Hyperkinesen, die häufig schwer von Spätdyskinesien zu unterscheiden sind (219). Zunehmendes Alter impliziert eine verminderte Funktion dopaminerger (und cholinерger) Neuronen (183). Möglicherweise werden diese Veränderungen neuroleptisch verstärkt (88), so daß ältere Patienten zur Manifestation von Spätdyskinesien prädisponiert sind.

12 Tage nach Absetzen der Neuroleptika hatten wesentlich mehr Patienten Spätdyskinesien (63 %), nach 30 Tagen waren es 73 %.

Dies entspricht der bekannten Tatsache, daß Neuroleptika in der Lage sind, eventuell bereits bestehende Spätdyskinesien zu maskieren. Erst bei Reduzierung oder Entzug der Medikation kommt es bei einem Teil

der Patienten innerhalb von einigen Tagen bis zu 2 - 3 Wochen zum Auftreten von Spätdyskinesien (88) oder bestehende Spätdyskinesien können sich verstärken. Die Supersensitivitäts-Theorie bietet hierfür eine Erklärung. Die initiale Neuroleptika-Behandlung ist gefolgt von einer Dopamin-Synthese- und Umsatzsteigerung (32); nach neuroleptischer Langzeitbehandlung ist dieser Effekt nicht mehr zu beobachten (23, 86, 174). Nach Absetzen der Neuroleptika fällt Synthese und Umsatz von Dopamin unter das Kontrollniveau (108, 186).

Durch langdauernde chemische Denervierung sind die Dopamin-Rezeptoren überempfindlich gegenüber diesen erniedrigten Dopamin-Konzentrationen, so daß das Striatum seine Hemmungskontrolle auf den motorischen Kortex nur mehr unzureichend ausüben kann: es resultieren Hyperkinesen (88).

Spätdyskinesien sind insbesondere nach abruptem Neuroleptika-Entzug, wie hier geschehen, zu beobachten. Die Rezeptoren haben damit keine Möglichkeit der Adaption an endogene Dopamin-Konzentrationen, sondern werden nach chronischer Blockade dem plötzlichen Reiz

der Transmittersubstanz ausgesetzt. Therapeutische Überlegungen zur Vermeidung oder Verminderung von Spätdyskinesien gehen deshalb davon aus, Rezeptoren mit allmählich reduzierten Neuroleptika-Dosen ("Aus-schleichen") zu desensibilisieren (116).

Eine vergleichbare Reaktion zeigen denervierte Rezeptoren nach Absetzen und Stimulation durch entsprechende Dopamin-Agonisten wie Apomorphin. Studien, die nach Neuroleptika-Entzug von einem Absinken des Dopamin-Umsatzes nach Apomorphin-Applikation bei Tieren berichten, interpretieren dies als gesteigerte Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren (89, 165).

Bei der hier diskutierten Studie bestand eine signifikant positive Korrelation zwischen den Spätdyskinesien vor und nach Apomorphin-Stimulation. Diese Intensivierung von Spätdyskinesien nach Stimulation kann ebenfalls als Hinweis auf eine Dopamin-Rezeptor-Überempfindlichkeit im Corpus striatum gewertet werden.

Die Berichte über die Wirkungen von Apomorphin auf Spätdyskinesien sind uneinheitlich. Verbesserungen (35, 212, 213) oder auch keine Veränderungen (69, 195) wurden festgestellt.

Die Apomorphin-induzierten Verbesserungen sind - geht man vom Konzept des chemisch denervierten postsynaptischen Receptors aus - schwierig zu erklären. Manche Autoren vermuten, daß Apomorphin trotz postsynaptischer supersensitiver Dopamin-Receptoren bevorzugt die präsynaptischen DA-Receptoren stimuliert, die intakt sind und damit eine verminderte Freisetzung von Dopamin bewirkt (44, 75, 137).

Doch konnten auch nach Apomorphin- beziehungsweise Bromocriptin-Dosen von 6 und 32 mg, die in dieser Höhe bevorzugt die postsynaptischen DA-Receptoren stimulieren dürften, keine klaren Ergebnisse erzielt werden (14, 111, 112).

Dagegen bietet die hier beobachtete signifikante Verschlechterung von Spätdyskinesien nach Agonistenstimulation der Supersensitivitäts-Hypothese eine gewisse Unterstützung.

Allerdings konnte die im Kapitel 5.1. untersuchte Beziehung zwischen HGH-Werten und Spätdyskinesien den Nachweis einer DA-Rezeptoren-Überempfindlichkeit nicht liefern. Die Frage ist dabei, inwieweit die Befunde, die unmittelbar nur die die HGH-Sekretion mitbeeinflussenden Rezeptoren erfassen, auf nigro-striäre DA-Rezeptoren übertragbar sind (88). Es ist denkbar, daß neuroendokrine Stimulationstests bezüglich striärer Dopamin-Rezeptorfunktion nur von begrenztem Aussagewert sind.

Gesichert scheint, daß zur Entwicklung von Spätdyskinesien primär eine dopaminerge Unterfunktion und Schädigung des Rezeptors von Bedeutung ist. Von einem zweiten Faktor, der zur Entwicklung von Spätdyskinesien beiträgt, wird angenommen, daß er mit relativer dopaminerger Überfunktion verbunden sein muß (88). Eine solche relative Dopamin-Überfunktion muß ihre Ursache nicht allein in einer veränderten Rezeptorempfindlichkeit haben. Zahlreiche andere Faktoren wie eine gestörte Balance zwischen dopaminergem und cholinergem System, zwischen prä- und postsynaptischen Rezeptorreaktionen oder unterschiedlichen

Receptortypen innerhalb des Dopamin-Systems nehmen ebenfalls einen wichtigen Stellenwert in der Diskussion der Pathogenese von Spätdyskinesien ein.

Eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Spätdyskinesien und anderen Untersuchungsbefunden lag nicht vor.

6. Zusammenfassung

Eine Überempfindlichkeit dopaminerger Rezeptoren wird im Kontext mit der Dopaminhypothese als mögliches biochemisches Korrelat der Schizophrenie diskutiert. Neuroleptika blockieren dopaminerge und α -adrenerge Rezeptoren. Auch als pathophysiologische Basis der Spätdyskinesien kommen supersensitive Dopamin-Rezeptoren in Betracht.

Diese Studie hatte das Ziel, biochemische und endokrinologische Veränderungen in Bezug zu Psychopathologie und Spätdyskinesien zu untersuchen; die Dopamin-Rezeptor-Empfindlichkeit nach Stimulation mit dem Dopamin-Agonisten Apomorphin unter Neuroleptika sowie im Verlauf nach Absetzen war dabei von besonderem Interesse.

Es wurden 18 chronisch Schizophrene mit Defekt-Syndrom nach neuroleptischer Langzeitbehandlung unter Neuroleptika und 15 Patienten 12 und 30 Tage nach Neuroleptika-Entzug untersucht. 3 Patienten mußten wegen psychotischer Exacerbation wieder anbehandelt werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen psychotischer Dekompensation, dem Auftreten

von Spätdyskinesien und einer Dopamin-Receptor-Supersensitivity im Sinne der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie gefunden werden.

Die HGH-Sekretion unter Neuroleptika nach Stimulation war erniedrigt, 12 und 30 Tage nach Absetzen der Medikation waren zunehmende HGH Maxima nach Stimulation zu beobachten. Ein Vergleich mit Kontrollgruppen und akut schizophrenen Populationen läßt jedoch den Schluß auf eine Überempfindlichkeit dopaminerger Rezeptoren unter und nach Neuroleptika-Behandlung nicht zu.

Die Prolaktin-Spiegel waren mit Ausnahme der Werte der weiblichen Patienten trotz chronischer Neuroleptikaeinnahme normalisiert und fielen sowohl nach Stimulation als auch nach Neuroleptika-Entzug signifikant ab. Dies weist auf eine reversible Toleranzentwicklung und Adaption des tuberoinfundibulären Systems hin.

Neuroleptische Langzeittherapie verursachte eine signifikante Erhöhung der Noradrenalin-Plasmakonzentrationen, die nach Entzug reversibel war, was vermutlich in der α -adrenolytischen Wirkung von Neuroleptika begründet ist.

Patienten mit Spätdyskinesien hatten höhere HGH-Maxima nach Agonistenstimulation als Patienten ohne Spätdyskinesien. Eine signifikante Korrelation zwischen HGH Maxima und Spätdyskinesien war nicht zu beobachten, doch konnte kurzzeitig eine signifikante Intensivierung und/oder Erstmanifestation von Spätdyskinesien nach Stimulation festgestellt werden. Demnach könnten Spätdyskinesien mit einer selektiven Dopamin-Rezeptor-Überempfindlichkeit nur gewisser Rezeptor-Populationen assoziiert sein.

Die psychopathologische Symptomatik verschlechterte sich geringfügig und nicht-signifikant nach Neuroleptika-Entzug und war gekennzeichnet durch hohe inter-individuelle Unterschiede. Die signifikant negative Korrelation zwischen HGH-Sekretion und BPRS-Gesamtscore 30 Tage nach Entzug steht im Widerspruch zur Dopamin-Hypothese der Schizophrenie.

Schizophrenie wird als nosologische Einheit betrachtet, obwohl schizophrene Symptomatik, Verlauf und Prognose sich erheblich unterscheiden. Die unterschiedliche dopaminerge Stimulierbarkeit kann ein Hinweis auf die biologische Heterogenität der Schizophrenie sein.

7. Literatur

1. Ackenheil M, Hippius H, Matussek N: Ergebnisse der biochemischen Forschung auf dem Schizophrenie-Gebiet. Der Nervenarzt 49, 634-649, 1978.
2. Ackenheil M, Fischer H, Zander KJ, Zimmer R: Recherches biochimiques et pharmacologiques sur le mécanisme d'action du sulpiride chez des rats et des schizophréniques malades. Psychologie Médicale 11: 2763-2774, 1979.
3. Ackenheil M: Biochemical effects of apomorphine: contribution to schizophrenia research. In: Apomorphine and other dopaminomimetics, Vol. II. Corsini GU, Gessa GL (eds.), pp 215 - 255. Raven Press, New York, 1981.
4. Ackenheil M: Antipsychotische Wirkung von Clozapin. Klinisch- und tierexperimentell-biochemische Untersuchungen. Habilitationschrift.
5. American College of Neuropsychopharmacology - Food and Drug Administration Task Force: Neurological syndromes associated with anti-psychotic drug use. Editorial. A special report. Arch. Gen. Psych. 28: 463-467, 1973.
6. Andén NE, Roos BE, Werdinius B: Effect of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum. Life Sci. 3, 149-158, 1964.
7. Andén NE, Robinson A, Fuxe K: Evidence for dopamin receptor stimulation by apomorphine. J. Pharm. Pharmacol. 19: 627-629, 1967.
8. Andén NE, Butcher GS, Carrodi H, Fuxe K, Ungerstedt U: Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. Eur. J. Pharmacol. 11: 303, 1970.

9. Andén NE, Stock G: Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. *J. Pharm. Pharmacol.* 25: 346-348, 1976.
10. Angrist B, Rotrosen J: Dopaminergic and non-dopaminergic elements in schizophrenia. In: Apomorphine and other dopaminomimetics, Vol. 2. Corsini GU, Gessa GL (eds.), pp 33-38. Raven Press, New York, 1981.
11. Angst J, Battegay R, Bente D, Broeren W, Cornu F, Dick P, Engelmeier MP, Heimann H, Heinrich K, Helmchen H, Hippus H, Pöldinger W, Schmidlin P, Schmitt W, Weis P: Das Dokumentations-system der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). *Arzneim. Forsch.* 19: 399-405, 1969.
12. Angst H, Bente D, Berner P, Heimann H, Helmchen H, Hippus H: Das klinische Wirkungsbild von Clozapin (Untersuchung mit dem AMP-System). *Pharmakopsychiat.* 4: 201-211, 1971.
13. Asper H, Baggiolini M, Bürki HR, Lauener H, Ruch W, Stille G: Tolerance phenomena with neuroleptics. Catalepsy, apomorphine stereotypies and striated dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *Europ. J. Pharmacol.* 22: 287-294, 1973.
14. Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM et al: Tardive dyskinesia: Task Force Report, Washington, DC, American Psychiatry Association, 1980.
15. Bartholini G, Keller HH, Pletscher A: Effects of neuroleptics on endogenous norepinephrine in rat brain. *Neuropharmacology* 12: 751, 1973.
16. Bateson G, Jackson DD, Haley J et al: Schizophrenie und Familie. Suhrkamp, Frankfurt, 1971.

17. Baumann U: Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopathologie-Skalen. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 219: 89-103, 1974.
18. Ben-Jonathan N, Oliver C, Weiner HJ, Mical RS, Porter JC: Endocrinology 100: 452-458, 1977.
19. Benkert O, Hippus H: Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1976.
20. Beumont PJV, Corker CS, Friesen HG, Kolakowska T, Mandelbrote BM, Marshall J, Murray MAF, Wiles DH: The effect of phenothiazines on endocrine function: II. Effects in men and postmenopausal women. Brit. J. Psychiat. 124, 420-430, 1974.
21. Bird ED, Spokes EG, Iversen LL: Science 204: 93-94, 1979.
22. Bjerkenstedt L, Eneroth P, Härnryd C, Sedvall G: Effects of melperone and thiothixene on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic women. Arch. Psychiat. Nervenkr. 224: 282-293, 1977.
23. Bjerkenstedt L, Gullberg B, Härnryd C, Sedvall G: Monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid of psychotic women treated with melperone or thiothixene. Arch. Psychiat. Nervenkr. 224: 107-118, 1977.
24. Brown GM, Seeman P, Lee T: Dopamine neuroleptic receptors in basal hypothalamus and pituitary. Endocrinology 99: 1407-1410, 1976.
25. Brown WA, Melvin HVW, Ambani LM: Effect of apomorphine on growth hormone release in humans. J. Clin. Endocr. Metab. 37: 463-465, 1973.
26. Brown WA, Krieger DT, van Woert MH: J. Clin. Endocr. Metab. 38: 1127-1130, 1974.

27. Bunney BS, Aghajanian GK: The effect of anti-psychotic drugs on the firing of dopaminergic neurons: A reappraisal. In: Antipsychotic drugs: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. Sedvall G, Uvnäs B, Zotterman Y (eds.), pp 305-318, Pergamon Press, 1976.
28. Bürki HR, Ruch W, Asper H, Baggiolini M, Stille G: Effect of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and noradrenaline in the brain of the rat. *Europ. J. Pharmacol.* 27: 180, 1974.
29. Burnett GB, Wilson IC, Loosen PT, Prange AJ: The influence of neuroleptics on prolactin levels in chronic schizophrenics with and without tardive dyskinesia. 6th Wld. Congr. Psychiat., Honolulu, 1977.
30. Burt DR, Creese J, Snyder SH: Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding. *Science* 196: 326-327, 1977.
31. Caffey EM, Diamond LS, Frank TV, Grasberger JC, Herman L, Klett CJ, Rothstein D: Discontinuation or reduction of chemotherapy in chronic schizophrenics. *Journal of Chronic Diseases* 17: 347-358, 1964.
32. Carlsson A, Lindquist M: Effects of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrin in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh.)* 20: 140-144, 1963.
33. Carlsson A: Receptor mediated control of dopamine metabolism. In: Pre- and postsynaptic receptors. Usdin E, Bunney W (eds.), pp 49-63. Dekker M, New York, 1975.
34. Carlsson A: In: Catecholamines: Basic and clinical frontiers. Usdin E, Kopin IJ, Barchas JD (eds.), pp 4-19. Pergamon Press, New York, 1979.
35. Carroll BJ, Curtis GC, Kokmen E: Paradoxical response to dopamine agonists in tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiat.* 134: 785-789, 1977.

36. Chase TN, Schnur JA, Gordon EK: Cerebrospinal fluid monoamine catabolites in drug-induced extrapyramidal disorders. *Neuropharmacology* 9: 265-268, 1970.
37. Christensen AV, Møller-Nielsen I: Dopaminergic supersensitivity: Influence of dopamine agonists, cholinergics, anticholinergics, and drugs used for the treatment of tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 62: 111-116, 1979.
38. Clemens JA, Smalstig EG, Sawyer BD: Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. *Psychopharmacologia* 40: 123-127, 1974.
39. Coleman JH, Hayes PE: Drug induced extrapyramidal effects - a review. *Dis. Nerv.Syst.* 10: 591-593, 1975.
40. Cools AR: Two functionally and pharmacologically distinct dopamine receptors in the rat brain. *Adv. in Biochem. Psychopharmacol.* 16: 215-225, 1977.
41. Cools AR: Dysbalance between distinct telencephale dopaminergic receptors and its possible contribution to the origin of extrapyramidal disorders. In: *Parkinson Disease - concepts and prospects.* Lakke JP, Korf J, Wesseling (eds.), pp 43-50, Excerpta Medica Int. Congr., Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1977.
42. Corsini GU, Del Zompo M, Manconi S, Piccardi MP, Onali PL, Mangoni A, Gessa GL: *Life Sci.* 20: 1613-1618, 1977.
43. Corsini GU, Del Zompo M, Manconi S, Cianchetti C, Mangoni A, Gessa GL: Sedative, hypnotic and antipsychotic effects of low doses of apomorphine in man. In: *Nonstriatal dopaminergic neurons, Advances in Biochemical Psychopharmacology.* Costa E, Gessa GL (eds.), 16: 645-648, Raven Press, New York, 1977.
44. Corsini GU, Onali PL, Masala C, Cianchetti C, Mangoni A, Gessa GL: *Arch. Neurol.* 35: 27-30, 1978.

45. Corsini GU, Piccardi MP, Bocchetta A, Bernardi F, Del Zompo M: Behavioural effects of apomorphine in man: Dopamine receptor implications. In: Apomorphine and other dopaminomimetics, Vol. 2: Clinical Pharmacology. Corsini GU, Gessa GL (eds.), pp 13-24, Raven Press, New York, 1981.
46. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES, Mendez JS, Bell-Midura M: New Engl. J. Med. 294: 567-572, 1976.
47. Crane GE: Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics: a review of the literature. Am. J. Psychiat. 124: 40-48, 1968.
48. Crane GE: Persistence of neurological symptoms due to neuroleptic drugs. Am. J. Psychiat. 127: 1407-1410, 1971.
49. Crane GE: Pseudoparkinsonism and tardive dyskinesia. Arch. Neurol. 27: 426-430, 1972.
50. Crane GE: Persistent dyskinesia. Brit. J. Psychiat. 122: 395-405, 1973.
51. Crane GE: Factors predisposing to drug-induced neuroleptic effects. In: The phenothiazines and structurally related drugs. Forrest IS, Carr DJ, Usdin E (eds.), pp 269-279, Raven Press, New York, 1974.
52. Creese I, Burt DR, Snyder SH: Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion induct behavioural supersensitivity. Science 197: 596 - 598, 1977.
53. Creese I, Burt DR, Snyder SH: Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion induct behavioural supersensitivity. Science 197: 596-598, 1977.
54. Cross AJ, Crow TH, Longden A, Owen F, Poulter M, Evidence for increased dopamine receptor sensitivity in post mortem brains from patients with schizophrenia. J. Physiol. 280: 37, 1978.

55. Crow TH: Brit. Med. J. 280: 66-68, 1980.
56. Daughaday WH, Jacobs LS: Human prolactin. Ergebnisse der Physiologie 67: 169-194, 1972.
57. Davis JM: Overview. Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. Am. J. Psychiat. 132: 1237-1245, 1975.
58. Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C: Important issues in the drug treatment of schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 6 (No. 1): 70-87, 1980.
59. Davis JM: Dose equivalence of the antipsychotic drugs. J. Psychiatr. Res. 11: 65-69, 1974.
60. De Fraites EG, Davis KL, Berger PA: Coexisting tardive dyskinesia and parkinsonism: a case report. Biol. Psychiatry 12: 267-272, 1977.
61. Degkwitz R, Consbruch K, Haddenbrock S, Neusch B, Oehlert W, Unsöld R: Therapeutische Risiken bei der Langzeitbehandlung mit Neuroleptika und Lithium. Nervenarzt 47: 81-87, 1976.
62. Delay J, Deniker P: 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continuée de 4568 R.P. Ann. Méd. Psychol. 110: 364, 1952.
63. Delay J, Deniker B, Harl JH: Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode medicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. Ann. Med. Psychol. 110: 267-273, 1952.
64. De Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG: Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. Clin. Endocr. 5: 273-282, 1976.
65. Di Chiara G, Porceddu ML, Fratta W, Gessa GL: Nature 277: 93-96, 1977.
66. Di Chiara G, Corsini GU, Mereu GP, Gessa GL, Tissari A: In: Advances in Biochemical Psychopharmacology. Roberts PJ, Woodruff GN, Iversen LL (eds.), 19: 275-293. Raven Press, New York, 1978.

67. Ernst AM: Psychopharmacology 10: 316-323, 1967.
68. Ettigi P, Lal S, Martin JB, Friesen HG: Effect of sex, oral contraceptives and glucose loading on apomorphine-induced growth hormone secretion. J. Clin. Endocr. Metab. 40: 1094-1098, 1975.
69. Ettigi P, Nair NPV, Lal S, Cervantes P, Guyda H: Effect of apomorphine on growth hormone and prolactin secretion in schizophrenic patients, with or without oral dyskinesia, withdrawn from chronic neuroleptic therapy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 39: 870-876, 1976.
70. Euler US v: Adrenergic neurotransmitter functions. In: Nobel Lectures Physiology - Medicine, Vol. 4. 1963-1970, 140. Elsevier, Amsterdam, 1972.
71. Fann WE, Lake CR: On the coexistence of parkinsonism and tardive dyskinesia. Dis. Nerv. Syst. 35: 325-326, 1974.
72. Farina A, Barry H, Garmezy N: Birth order of recovered and nonrecovered schizophrenics. Arch. Gen. Psychiat. 9: 224-228, 1963.
73. Farley IJ, Price KS, McCullough E, Deck JH, Hordynski W, Hornykiewicz O: Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: above-normal levels in limbic forebrain. Science 200: 456-457, 1978.
74. Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB, Brandborg G, Pakkenberg H: Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. Acta Psychiat. Scand. 40: 10-27, 1964.
75. Feinberg M, Carroll BJ: Arch. Gen. Psychiat. 36: 979-985, 1979.
76. Feldman F, Susselman SS, Barrera SE: Am. J. Psychiat. 102: 403, 1945.
77. Ferland L, Labrie F, Euvrard C, Raynaud JP: Mol. Cell. Endocrinol. 14: 199-204, 1979.

78. Forth W, Henschler D, Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1977.
79. Frantz AG: Catecholamines and the control of prolactin secretion in humans. Progr. Brain Res. 39: 311-321, 1973.
80. Friend WC, Brown GM, Jawahir G, Lee T, Seeman P: Effect of haloperidol and apomorphine treatment on dopamine receptors in pituitary and striatum, Am. J. Psychiat. 135: 839-841, 1978.
81. Friesen HG, Guyda H, Hwang P, Tyson JE, Barbeau A: Functional evaluation of prolactin secretion; a guide to therapy. J. Clin. Invest. 51: 706-709, 1972.
82. Frohman L, Stachura E: Neuropharmacologic control of neuroendocrine function in man. Metabolism 20: 1114-1131, 1975.
83. Fülgraff G, Palm D: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. Fischer, Stuttgart, New York, 1977.
84. Fuxe K: Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 61: 710-724, 1964.
85. Gerlach J, Koppelhus P, Helweg E, Monrad A: Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: Therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiat. Scand. 50: 410-424, 1974.
86. Gerlach J, Thorsen K, Fog R: Extrapyrarnidal reactions and amine metabolites in cerebrospinal fluid during haloperidol and clozapine treatment of schizophrenic patients. Psychopharmacologia 40: 341-350, 1975.
87. Gerlach J, Rasmussen PT, Hansen L, Kristjansen P: Antiparkinsonian agents and long-term neuroleptic treatment. Acta Psychiat. Scand. 55: 251-260, 1977.
88. Gerlach J: Tardive dyskinesia. Danish Medical Bulletin, 26: 209-245, 1979.

89. Gianutsos G, Drawbaugh R, Hynes M, Lal H: Behavioral evidence for dopaminergic supersensitivity after chronic haloperidol. *Life Sci.* 14: 887-898, 1974.
90. Goodman LS, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics, PP 170-171. Macmillan, New York, 1975.
91. Greiner AC, Nicholson GA: Hypothesis: Schizophrenia-melanos. *Lancet*, II: 1165-1167, 1965.
92. Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, Altman N, Leifer M, Frantz A, Halpern FS: Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch. Gen. Psychiat.* 35: 108-116, 1978.
93. Gudelsky GA, Moore KE: Differential drug effects on dopamine concentrations and rates of turnover in the median eminence, olfactory tubercle and corpus striatum. *J. Neural. Transm.* 38: 95-105, 1976.
94. Haase HJ: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. Schattauer, Stuttgart, New York, 1972.
95. Habermann E, Löffler H: Spezielle Pharmakologie und Arzneitherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
96. Harley-Mason J, Laird A, Smythies JR: The metabolism of mescaline in the human. *Confinia Neurologica* 10: 152-155, 1958.
97. Heinrich K, Wegener I, Bender HJ: Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neuroleptischer Langzeittherapie. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 1: 169-195, 1968.
98. Hershon HL, Kennedy PF, McGuire RJ: Persistence of extrapyramidal disorders and psychiatric relapse after long-term phenothiazine therapy. *Brit. J. Psychiat.* 120: 41-50, 1972.
99. Hippius H, Lange J: Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie. *Arzneimittelforsch.* 20: 888-890, 1970.

100. Hoff H, Hofmann G: Das persistierende extra-pyramidale Syndrom bei Neuroleptikatherapie. Wien. Med. Wschr. 117: 14-17, 1967.
101. Hogarty GE, Goldberg SC, and the Collaborative Study Group: Drugs and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiat. 28: 54-63, 1973.
102. Hogarty GE, Ulrich RF: Temporal effects of drug and placebo in delaying relapse in schizophrenic outpatients. Arch. Gen. Psychiat. 34: 297-301, 1977.
103. Hökfelt T, Fuxe K: On the morphology and the neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: Brain-Endocrine Interaction. Median Eminence: Structure and function. Knigge KM, Scott DE, Weindl H (eds.). pp 181-223. Karger, Basel, 1972.
104. Hollister LE: Clinical use of psychotherapeutic drugs. Ch. Thomas, Springfield III, 1973.
105. Honigfeld G, Gillis RD, Klett CJ: NOSIE: Nurses' observation scale for inpatient evaluation. In: ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology. Guy W (ed.), pp 265-273. Rev. Ed., Maryland, 1976.
106. Hornykiewicz O: Psychopharmacological implications of dopamine and dopamine antagonists. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17: 545-559, 1977.
107. Horrobin DF: Prolactin: Physiology and clinical significance. MTP Medical and Technical Publ., Lancaster, 1973.
108. Hyttel J: Levels of HVA and DOPAC in the mouse corpus striatum in the supersensitivity phase after neuroleptic treatment. J. Neurochem. 28: 227-228, 1977.
109. Jacobs LS, Snyder PJ, Utiger RD, Daughaday WH: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects. J. Clin. Endocr. Metab. 36: 1069-1073, 1973.

110. Janssen PAJ: Haloperidol and related butyrophenones. In: Psychopharmacological agents. Gordon M (ed.), Vol. 2, pp 199-248. Academic Press, New York, London, 1967.
111. Jeste DV, Wyatt RJ: In search of treatment for tardive dyskinesia: a review of the literature. Schizophrenia Bull. 5: 252-293, 1979.
112. Jeste DV, Wyatt RJ: Dogma disputed: Is tardive dyskinesia due to postsynaptic dopamine receptor supersensitivity? J. Clin. Psychiat. 42: 455-457, 1981.
113. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MWP, Price JS: Lancet 1: 848-851, 1978.
114. Johnstone EC, Frith CD, Gold A, Stevens M: Brit. J. Psychiat. 134: 28-33, 1979.
115. Judd LL, Goldstein MJ, Rodnick EH, Jackson NLP: Phenothiazine effects in good premorbid schizophrenics divided into paranoid - non-paranoid status. Arch. Gen. Psychiat. 29: 207-211, 1973.
116. Jus A, Jus K, Fontaine P: Long-term treatment of tardive dyskinesia. J. Clin. Psychol. 30: 73-79, 1979.
117. Jus A, Pineau R, Lachance R, Pelchat G, Jus K, Pires P, Villeneuve R: Epidemiology of tardive dyskinesia. Dis. Nerv. Syst. 37: 210-214, 1976.
118. Julou L, Scatton B, Glowinski J: Acute and chronic treatment with neuroleptics: Similarities and differences in their action on nigrostriatal, mesolimbic and mesocortical dopaminergic Neurons. In: Advances in biochemical psychopharmacology. Costa E, Gessa GL (eds.), Vol. 16, pp 617-624. Raven Press, New York, 1977.
119. Kalinowsky LB, Hippus H: Pharmacological, convulsive and other somatic treatments in psychiatry. Grune and Stratton, New York, 1969.

120. Keibabian JW, Calne DB: Nature 277: 93-96, 1979.
121. Kehr W, Carlsson A, Lindquist M: Evidence for a receptor-mediated feedback control of striatal tyrosine hydroxylase activity. J. Pharm. Pharmacol. 24: 744-747, 1972.
122. Keller HH, Bartholine G, Pletscher A: Increase of MHPG in rat brain by neuroleptic drugs. Eur. J. Pharmacol. 23: 183-186, 1973.
123. Klawans HL: The pharmacology of extrapyramidal movement disorders. In: Monographs in neural sciences, Vol. 2. Cohen MM (ed.). Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney, 1973.
124. Klawans HL, Christopher GG, Stuart P: Tardive dyskinesia: review and update. Am J. Psychiat. 137: 900-908, 1980.
125. Klein D, Rosen B: Pretreatment association, adjustment, and response to phenothiazine treatment among schizophrenic inpatients. Arch. Gen. Psychiat. 29: 480-485, 1973.
126. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG: Chlorpromazine stimulation and L-Dopa suppression of plasma prolactin in man. J. Clin. Endocr. Metab. 33: 873-876, 1972.
127. Kleinman JE, Bridge TP, Karoum F, Speciale S, Staub R, Zalcman S, Gillin JC, Wyatt RJ: In: Catecholamines: Basic and clinical frontiers. Usdin E, Kopin IJ, Barchas JD (eds.), pp 1845-1858. Pergamon Press, New York, 1979.
128. Kolakowska T, Wiles DH, Gelder MG, McNeilly AS: Clinical significance of plasma chlorpromazine levels. Psychopharmacology 49: 101-107, 1976.
129. Kraepelin E: Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6. Aufl., II. Band. J.A. Barth, Leipzig, 1899.
130. Kringlen E: Schizophrenia in male monozygotic twins. Acta Psychiat. (Scand.) Suppl. 178, 1964.

131. Lake CR, Sternberg DE, Kammen DP van, Ballenger JC, Ziegler MG, Post RM, Kopin IJ, Bunney WE: Schizophrenia: Elevated cerebrospinal fluid norepinephrine. *Science* 207: 331-333, 1980.
132. Lal S, de la Vega CE, Sourkes TL, Friesen HG: Effect of apomorphine on human-growth-hormone secretion. *Lancet* 2: 661, 1972.
133. Lal S, de la Vega CE, Sourkes TL, Friesen HG: Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulation hormone levels in human serum. *J. Clin. Endocr. Metab.* 37: 719-724, 1973.
134. Lal S, Martin JB, de la Vega CE, Friesen HG: Comparison of the effect of apomorphine and L-Dopa on serum growth hormone levels in normal man. *Clin. Endocrinol.* 4: 277-285, 1975.
135. Lal S, Brown W, Drawbough R, et al: Enhanced prolactin inhibition following chronic treatment with haloperidol and morphine. *Life Sci.* 20: 101-106, 1977.
136. Lal S, Nair NPV, Cervantes P, Guyda H: Proceeding of XI International Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology. Elsevier-North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1980.
137. Lal S: Clinical studies with apomorphine. In: Apomorphine and other dopaminomimetics, Vol. 2. Corsini GU, Gessa GL (eds.), pp 1-11. Raven Press, New York, 1981.
138. Langer SZ: Denervation supersensitivity. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH (eds.): *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. 2, pp 245-280. Plenum Press, New York, 1975.
139. Langer G, Sachar EJ, Halpern FS, Gruen PH, Solomon M: The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of dopaminergic blockade: neuroendocrine studies in normal man. *J. Clin. Endocr. Metab.* 45: 996-1002, 1977.

140. Langer G, Sachar EJ, Nathan RS, Tabrizi MA, Perel JM: Dopaminergic factors in human prolactin regulation: a pituitary model for the endocrine system in man. *Psychopharmacology* 65: 161-164, 1979.
141. Laughren TP, Brown WA, Williams BW: Serum prolactin and clinical state during neuroleptic treatment and withdrawal. *Am. J. Psychiat.* 136: 108-110, 1979.
142. Leblanc H, Lachelin GCL, Abu-Fadil S, Yen SSC: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 43: 668-674, 1976.
143. Lee T, Seeman P, Tourtellotte W, Farley IJ, Hornykiewicz O: Binding of ³H-neuroleptics and ³H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature* 274: 897, 1978.
144. Lerner P, Nose P, Gordon EK, Lovenberg W: Haloperidol: Effect of long-term treatment on rat striatal dopamine synthesis and turnover. *Science* 19: 181-183, 1977.
145. Maany I, Frazer A, Mendels J: Apomorphine: effect on growth hormone. *J. Clin. Endocr. Metab.* 40: 162-163, 1975.
146. Maas JW, Landis DH: In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 163: 147-162, 1968.
147. MacLeod RM: Regulation of prolactin secretion. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. Martini L, Ganong WF (eds.), pp 169-194. Raven Press, New York, 1976.
148. Martin JB: Neural regulation of growth hormone secretion. *N. Engl. J. Med.* 288: 1384-1393, 1973.
149. Martin JB, Lal S, Tolis G, Friesen HG: Inhibition by apomorphine of prolactin secretion in patients with elevated serum prolactin. *J. Clin. Endocr. Metab.* 39: 180-182, 1974.

150. Matussek N: Stoffwechselpathologie der Psychosen.
In: Psychiatrie der Gegenwart. Gruhle W,
Jung R, Mayer-Gross W, Müller M (Hrsg.).
Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
151. Maurer RA: J. Biol. Chem. 255: 8092-8097,
1980.
152. May PRA, Tuma AH: Methodological problems in
psychotherapy research: Observations on the
Karon-Vandenbos study of psychotherapy and
drugs in schizophrenia. Brit. J. Psychiat.
117: 569-570, 1970.
153. May PRA: Psychotherapy research in schizo-
phrenia - another view of present reality.
Schizophrenia Bulletin, 1 (Experimental
Issue No. 9): pp 126-132, 1974.
154. May PRA: Schizophrenia: Evaluation of treat-
ment methods. In: Comprehensive Textbook of
Psychiatry. Freedman AM, Kaplan JH, Sadock
BJ (eds.), pp 955-982. The Williams & Wil-
kins Comp., Baltimore, 1975.
155. Meltzer H, Sachar EJ, Frantz AG: Serum pro-
lactin levels in unmedicated schizophrenic
patients. Arch. Gen. Psychiat. 31: 564-569,
1974.
156. Meltzer HY, Fang VS: The effect of neuroleptics
on serum prolactin in schizophrenic patients.
Arch. Gen. Psychiat. 33: 279-286, 1976.
157. Meltzer HY, Stahl SM: The dopamine hypothesis
of schizophrenia: a review. Schizophrenia
Bulletin, 2(1): 19-76, 1976.
158. Meltzer HY, Goode DJ, Fang VS: The effect of
psychotropic drugs on endocrine function.
I. Neuroleptics, precursors and agonists. In:
A Generation of Progress. Lipton MA, DiMascio
A, Killam KF (eds.), pp 499-507. Raven Press,
New York, 1978.
159. Meltzer HY, Simonovic M. Fang VS, Pijakalamala
S, Young M: A comparison of the effects of
anti-psychotic drugs on pituitary, limbic L,
and limbic system post-synaptic dopamine
receptors. Life Sci. 23: 605-610, 1978.

160. Meltzer HY: In: Disorders of the schizophrenic syndrome. Bellak L (ed.), p 113. Basic Books, New York, 1979.
161. Mombour W: Sndrome bei psychiatrischen Erkrankungen. Arch. Psychiat. NervKrankh. 219: 331-350, 1974.
162. Muller P, Bowles J, Seeman P: Dopaminergic and cholinergic receptors in striatal and limbic regions after chronic haloperidol. Soc. Neurochem. Absts. III, abst. No. 1466, 1977.
163. Naber D, Ackenheil M, Laakman H, Fischer H, Werder K von: Basal and stimulated levels of prolactin, TSH and LH in serum of chronic schizophrenic patients, long-term treated with neuroleptics. Pharmakopsychiat. 13: 325-330, 1980.
164. Naber D, Finkbeiner C, Fischer B, Zander KJ, Ackenheil M: Effect of long-term neuroleptic treatment on prolactin and norepinephrine levels in serum of chronic schizophrenics: relations to psychopathology and extrapyramidal symptoms. Neuropsychobiology 6: 181-189, 1980.
165. Nowycky MC, Roth RH: Presynaptic dopamine receptors. Development of supersensitivity following treatment with fluphenazine decanoate. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300: 247-254, 1977.
166. Ohta M: Haloperidol blocks and alpha adrenergic receptor in the reticulo cortical inhibitory input. Physiol. Behav. 16: 505, 1976.
167. Ohye C, Bouchard R, Boucher R, et al: Spontaneous activity of the putamen after chronic interruption of the dopaminergic pathway: effect of L-dopa. J. Pharmacol. Exp. Ther. 175: 700-708, 1970.
168. Osmond H, Smythies JR: Schizophrenia. A new approach. J. Ment. Sci. 98: 309-315, 1952.

169. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol. Rep. 10: 799-812, 1962.
170. Overall JE, Gorham DR: Brief Psychiatric Rating Scale. In: ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology. Guy W (ed.), pp 157-169, Rev. Ed., Maryland, 1976.
171. Owens DG, Johnstone EC: Brit. J. Psychiat. 136: 384-395, 1980.
172. Pandey GN, Garver DL, Tamminga C, Ericksen S, Ali SJ, Davis JM: Postsynaptic supersensitivity in schizophrenia. Am. J. Psychiat. 134: 518-522, 1977.
173. Poeck K: Neurologie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
174. Post RM, Goodwin FK: Time dependent effects of phenothiazines on dopamine turnover in psychiatric patients. Science 190: 488-489, 1975.
175. Prien RF, Cole JO, Belkin NF: Relapse in chronic schizophrenics following abrupt withdrawal of tranquilizing drugs. Brit. J. Psychiat. 115: 679-686, 1969.
176. Raymond V, Beaulieu M, Labrie F, Boissier JR: Science 200: 1173-1175, 1978.
177. Rote Liste: Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Nr. 63017. Editio Cantor, Aulendorf, Württ., 1980.
178. Roth RH, Bunney BS: Interaction of cholinergic neurons with other chemically defined neuronal systems in the CNS. In: Biology of cholinergic functions. Hanin I, Goldberg A (eds.), pp 379-394. Raven Press, New York, 1977.
179. Rotrosen J, Angrist BM, Gershon S, Sachar EJ, Halpern FS: Dopamine receptor alteration in schizophrenia: neuroendocrine evidence. Psychopharmacology 51: 1-7, 1976.

180. Rotrosen J, Angrist B, Gershon S, Paquin J, Branchey L, Oleshansky M, Halpern FS, Sachar EJ: Neuroendocrine effects of apomorphine: characterization of response patterns and application to schizophrenia research. *Brit. J. Psychiat.* 135: 444-456, 1979.
181. Rubovits R, Klawans HL: Implications of amphetamine-induced stereotyped behaviour as a model for tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiat.* 27: 502-507, 1972.
182. Sachar EJ, Gruen PH, Altman N, Halpern FS, Frantz AG: Use of neuroendocrine techniques in psychopharmacological research. In: *Hormones, Behaviour and Psychopharmacology*. Sachar E (ed.), pp 161-176. Raven Press, New York, 1976.
183. Samorajski T: Central neurotransmitter substances and aging: a review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 25: 337-348, 1977.
184. Sanua VD: The socio-cultural aspects of schizophrenia: a comparison of protestant and jewish schizophrenics. *Int. J. Soc. Psychiat.* 9: 27-36, 1963.
185. Sarafoff M, Davis L, R  ther E: Clozapine induced increase of human plasma norepinephrine. *J. Neurol. Transm.* 46: 175, 1979.
186. Scatton B, Glowinski J, Jolou L: Neuroleptics: effects on dopamine synthesis in the nigro-striatal, mesolimbic and meso-cortical dopaminergic systems. In: *Antipsychotic drugs: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics*. Sedvall G, Uvnäs B, Zotterman Y (eds.), pp 243-260. Pergamon Press, New York, 1976.
187. Schonecker M: Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen Applikation. *Nervenarzt* 28: 35, 1957.
188. Schulte W, T  lle R: *Psychiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.

189. Schwinn G, von zur Mühlen A, Köbberling J, Halves E, Wenzel KW, Meinhold H: Plasma prolactin levels after TRH and chlorpromazine in normal subjects and patients with impaired pituitary function. *Acta Endocrin.* 79: 663, 1975.
190. Sedvall G, Nybäck H: Effect of clozapine and some other antipsychotic drugs on the synthesis and turnover of dopamine formed from 14-C-tyrosine in mouse brain. *Isr. J. Med. Sci.* 9 (suppl.): 24-30, 1973.
191. Sedvall G, Bjerkenstedt L, Lindström L, Wode-Helgödt B: Clinical assessment of dopamine receptor blockade. *Life Sci.* 23: 425-430, 1978.
192. Shaar CJ, Clemens JA: The role of catecholamines in the release of anterior pituitary prolactin in vitro. *Endocrinology* 95: 1202-1212, 1974.
193. Smith JM, Oswald WT, Kucharski LT, Waterman LJ: Tardive dyskinesia: age and sex differences in hospitalized schizophrenics. *Psychopharmacology* 58: 207-211, 1978.
194. Smith RC, Tamminga CA, Davis JM: Effect of apomorphine on schizophrenia symptoms. *J. Neural. Transm.* 40: 171-176, 1977.
195. Smith RC, Tamminga CA, Haraszti J, Pandey GN, Davis JM: *Am. J. Psychiat.* 134: 763-768, 1977.
196. Snyder SH, Bennerjee SP, Yamamura HJ, Greenberg D: Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Science* 184: 1243-1253, 1974.
197. Sprince H: Metabolic interrelationships of tryptophan and methionine in relation to mental illness. In: *Amines and Schizophrenia*. Himwich HE, Kety SS, Smythies JR (eds.), Pergamon Press, Oxford, 1967.
198. Stevens JR: An anatomy of schizophrenia? *Arch. Gen. Psychiat.* 29: 177-189, 1973.
199. Strian F, Micheler E, Benkert O: *Pharmacopsychiatry* 5: 198-205, 1972.

200. Studnitz W von: Über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl-essigsäure (Homovanillinsäure) beim Neuroblastom und anderen neuralen Tumoren. *Klin. Wschr.* 40: 163, 1962.
201. Symes AL, Lal S, Young SN, Tsang D, Sourkes TL: *Europ. J. Pharmacol.* 43: 173-179, 1977.
202. Tamminga CA, Smith RC, Pandey G, Frohman LA, Davis JM: A neuroendocrine study of supersensitivity in tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiat.* 34: 1199-1203, 1977.
203. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM: Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science*, 200, 4341: 567-568, 1978.
204. Tarsy D, Baldessarini RJ: Pharmacologically induced behavioural supersensitivity to apomorphine. *Nature New Biology* 245: 262-263, 1973.
205. Tarsy D: Dopamine-acetylcholine interaction in the basal ganglia. In: *Neurotransmitter Function*. Fields WS (ed.), pp 213-246. Stratton, New York, 1976.
206. Tarsy D, Baldessarini R: The tardive dyskinesia syndrome. In: *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 1. Klawans HL (ed.), pp 29-61, Raven Press, New York, 1976.
207. Tarsy D, Baldessarini RJ: *Nature* 245: 262, 1977.
208. Thorner MO: In: *Clinical Neuroendocrinology*. Martini L, Besser GM (eds.), pp 319-361. Academic Press, New York, 1977.
209. Thorner MO, MacLeod RM: In: *Prolactin - 1980 and Beyond*. L'Hermite M, Judd S (eds.), Karger, Basel, 1980.
210. Tienari P: Psychiatric illness in identical twins. *Acta Psychiat. Scand.* 39: 9-105, 1963.
211. Tolis G, Lal S, Pinter EJ, Martin JB, Guyda H, Solomon S: Altered dopamine receptor sensitivity in obesity. 6th International Congress of Pharmacology, Helsinki, 1975.

212. Tolosa ES: J. Amer. Med. Assoc. 229: 1579-1580, 1974.
213. Tolosa ES: Arch. Neurol. 35: 459-462, 1978.
214. Turunen S, Achte KA: The bucco-lingual-masticatory syndrome as side effect of neuroleptic therapy. Psychiat. Quart. 41: 268-280, 1967.
215. Uhrbrand L, Faurbye A: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. Psychopharmacologia 1: 408-418, 1960.
216. Ungerstedt U: Stereotactic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol. Scand. Suppl. 367, 1-122, 1971.
217. Ungerstedt U: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of nigrostriatal dopamine system. Acta Physiol. Scand. Suppl. 367: 69-93, 1971.
218. Voigtlander PF von, Losey EG, Triezenberg HJ: Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. J. Pharmacol. Exp. Ther. 193: 88-94, 1975.
219. Weiner WJ, Klawans HL: Lingual-facial-buccal movements in the elderly. II. Pathogenesis and relationship to senile chorea. J. Am. Geriatr. Soc. 21: 318-320, 1973.
220. Weiner RJ, Ganong WF: Physiol. Rev. 58: 906-976, 1978.
221. Weiss-Brummer J: In: Abstracts of the 12th CINP Congress, p 353, 1980.
222. Werder K von: Wachstumshormon und Prolaktinsekretion des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München, 1975.
223. Wise CD, Stein L: Dopamine- β -hydroxylase deficits in the brain of schizophrenic patients. Science 181: 344-347, 1973.

224. Wode-Helgodt B, Eneroth P, Fyrö B, Gullberg B, Sedvall G: Effect of chlorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic patients. Acta Psychiat. Scand. 56: 280-293, 1977.
225. Zander KJ, Fischer B, Zimmer R, Ackenheil M: Long-term neuroleptic treatment of chronic schizophrenic patients: clinical and biochemical effects of withdrawal. Psychopharmacology 73: 43-47, 1981.

8. ANHANG

Brief Psychiatric Rating Scale (Kurze Psychiatrische
Beurteilungs-Skala) - Erhebungsbogen

Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation
(Skala zur Beobachtung stationärer Patienten durch
das Pflegepersonal) - Erhebungsbogen

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Initialen des Patienten

Aufnahmetermin
Tag

Monat

Jahr

Stunde
(Uhrzeit)Rater-
Nr.Formblatt-
Nr.Karten-
nummer

24 25

26 27

28 29

30 31

32

33 34

35

Unterschrift des Untersuchers

Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

nicht vorhanden
sehr gering
gering
mäßig
mäßig stark
stark
extrem stark

1 2 3 4 5 6 7

Körperbezogenheit

Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen
Gesundsein. Bewerten Sie, in welchem Ausmaß
physische Gesundheit vom Patienten als Problem
angesehen wird, gleichgültig ob ein realer Grund für
die Klagen besteht oder nicht.

nicht vorhanden
sehr gering
gering
mäßig
mäßig stark
stark
extrem stark

1 2 3 4 5 6 7

7. Maniertheit, Affektiertheit, Positur

Auffälligkeiten der Psychomotorik, ungewöhnliches
Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe
der „Normalen“ heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormalität des
Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte
motorische Aktivität.

Angst

Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in Bezug auf Gegenwart
und Zukunft. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des
Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körper-
lichen Symptomen oder neurotischen Abwehrmechanismen auf
Angst geschlossen werden.

1 2 3 4 5 6 7

8. Größenideen

Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung, in Besitz ungewöhn-
licher Kräfte und Fähigkeiten zu sein. Bewerten Sie nur die verbalen
Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu
anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.

1 2 3 4 5 6 7

Emotionale Zurückgezogenheit

Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und
unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen
Sie lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend miß-
fällt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der
Interviewsituation herzustellen.

1 2 3 4 5 6 7

9. Depressive Stimmung

Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den Grad der Mutlosig-
keit. Ziehen Sie keine Rückschlüsse auf Grund von depressiven
Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körper-
lichen Beschwerden.

1 2 3 4 5 6 7

Zerfall der Denkprozesse

Grad, bis zu dem der Denkprozeß verworren, inkohärent oder zer-
fahren ist. Bewerten Sie nur die Integration der verbalen Äuße-
rungen, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von
seinem eigenen Denkvermögen hat.

1 2 3 4 5 6 7

10. Feindseligkeit

Animosität, Geringschätzung, Feindseligkeit, Verachtung gegen-
über Personen außerhalb der Interviewsituation.
Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine
Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neuro-
tischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feind-
seligkeit geschlossen werden. Das Verhalten dem Interviewer gegen-
über ist unter 14 (mangelnde Kooperation) zu bewerten.

1 2 3 4 5 6 7

5. Schuldgefühle

Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Ver-
halten. Bewerten Sie das subjektive Schuldgefühls aufgrund der
verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen
affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst
oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.

1 2 3 4 5 6 7

11. Mißtrauen, paranoide Inhalte

Überzeugung (wahnhaft oder in anderer Weise), daß andere jetzt
oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber
dem Patienten haben oder hatten. Bewerten Sie nur solche Ver-
dächtigungen, die aufgrund entsprechender Äußerungen nach wie
vor bestehen, gleichgültig ob sie frühere oder derzeitige Situationen
betreffen.

1 2 3 4 5 6 7

8. Gespanntheit

Körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit „Nervosität“
und allgemein erhöhte Aktivität. Bewerten Sie nur die körperlichen
Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschilderte subjektive
Erleben des Patienten.

1 2 3 4 5 6 7

12. Halluzinationen

Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize.
Bewerten Sie nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten
Woche aufgetreten sind und die sich – so wie sie beschrieben
werden – deutlich vom Denken und der Vorstellung Normaler
abheben.

1 2 3 4 5 6 7

BPRS

Brief Psychiatric
Rating Scale
Seite 2

	nicht vorhanden sehr gering gering mäßig mäßig stark stark extrem stark		nicht vorhanden sehr gering gering mäßig mäßig stark stark extrem stark
	1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7
3. Motorische Verlangsamung Verminderung des Energieniveaus, sichtbar an verlangsamt Bewegungen. Bewerten Sie nur das beobachtete Verhalten des Patienten und nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.	1 2 3 4 5 6 7	16. Affektive Abstumpfung, Verflachung Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.	1 2 3 4 5 6 7
4. Unkooperatives Verhalten Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzu- arbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer und auf die Interviewsituation. Beurteilen Sie nicht Äußerungen über ablehnendes oder unkooperatives Verhalten außerhalb der Interviewsituation.	1 2 3 4 5 6 7	17. Erregung Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität.	1 2 3 4 5 6 7
5. Ungewöhnliche Denkinhalte Ungewöhnliche, seltsame, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse (formale Denkstörungen sind unter 4 berücksichtigt).	1 2 3 4 5 6 7	18. Orientierungsstörungen Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit, Personen, Örtlichkeiten oder Zeit zuzuordnen.	1 2 3 4 5 6 7

te prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Score 1

Score 2

Score 3

Score 4

Score 5

Score 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Initialen des Patienten

Ausfülldatum		Monat		Jahr		Stunde (Uhrzeit)		Rater-Nr.		Formblatt-Nr.		Kartennummer	
24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		

Unterschrift des Untersuchers

CIPS

Collegium
Internationale
Psychiatrie Scalorum

NOSIE

Nurses' Observation
Scale for Inpatient
Evaluation

Anleitung

Beurteilen Sie das Verhalten des Patienten während der letzten 3 Tage.

Jede Zeile enthält eine Beschreibung des Verhaltens. Kreuzen Sie jeweils nur die zutreffende Ziffer an. Bitte beantworten Sie jede Feststellung!

	nie	manchmal	oft	meistens	immer		nie	manchmal	oft	meistens	immer
1. Ist nachlässig	5	4	3	2	1	16. Beschmutzt sich beim Essen	5	4	3	2	1
2. Ist ungeduldig	1	2	3	4	5	17. Fängt eine Unterhaltung mit anderen an	1	2	3	4	5
3. Weint	1	2	3	4	5	18. Sagt, daß er sich schwermutig oder niedergeschlagen fühlt	1	2	3	4	5
4. Zeigt Interesse an den Vorgängen seiner Umgebung	1	2	3	4	5	19. Spricht über seine Interessen	1	2	3	4	5
5. Sitzt herum, wenn er nicht zu einer Betätigung angehalten wird	1	2	3	4	5	20. Sieht Dinge, die nicht da sind	1	2	3	4	5
6. Wird leicht wütend oder ärgerlich	1	2	3	4	5	21. Muß daran erinnert werden, was er tun soll	5	4	3	2	1
7. Hört Dinge, die nicht da sind	1	2	3	4	5	22. Schläft, wenn er nicht zu einer Beschäftigung angehalten wird	1	2	3	4	5
8. Hält seine Kleidung ordentlich	1	2	3	4	5	23. Sagt, daß er zu nichts nütze sei	1	2	3	4	5
9. Versucht gegenüber anderen freundlich zu sein	1	2	3	4	5	24. Muß angehalten werden, sich in die Krankenhausordnung einzuhalten	5	4	3	2	1
10. Regt sich leicht auf, wenn ihm etwas nicht paßt	1	2	3	4	5	25. Hat Schwierigkeiten, selbst einfache Aufgaben selbstständig durchzuführen	5	4	3	2	1
11. Weigert sich, alltägliche Dinge zu tun, die von ihm erwartet werden	1	2	3	4	5	26. Spricht mit sich selbst, murmelt vor sich hin	1	2	3	4	5
12. Ist reizbar und morglerisch	1	2	3	4	5	27. Ist in seinen Bewegungen langsam und schwerfällig	1	2	3	4	5
13. Hat Schwierigkeiten, sich zu erinnern	5	4	3	2	1	28. Kichert oder lacht ohne jeden erkennbaren Grund vor sich hin	1	2	3	4	5
14. Weigert sich zu sprechen	5	4	3	2	1	29. Braust schnall auf	1	2	3	4	5
15. Lacht oder lachelt bei lustigen Bemerkungen oder Ereignissen	1	2	3	4	5	30. Hält sich sauber	1	2	3	4	5

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Score 1 Score 2 Score 3 Score 4 Score 5 Score 6 Score 7 Score 8

LEBENS LAUF

Name	Gabriele, Maria May
Geburtsdatum u. -ort	07.06.53, Bad Neustadt/Saale
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Wohnanschrift	Adelgundenstraße 12 8000 München 22
Vater	Georg May, kfm. Angestellter verstorben 1970
Mutter	Eleonore May, geb. Umlauff Hausfrau
Volksschuleintritt	September 1959 in Mittelstreu
Realschuleintritt	September 1965 in Mellrichstadt
Mittlere Reife	Staatliche Realschule Juli 1969 in Mellrichstadt
Ausbildung im Justizdienst	September 1969 bei d. Justiz- behörden in München
Anstellungsprüfung	Dezember 1971 in München
Eintritt ins Gymnasium	September 1971 in München
Abitur	Juni 1975 am Städt. Abendgymnasium für Berufstätige in München
Erstimmatrikulation	WS 1975/76 Mineralogie an der LMU München
Immatrikulation f. Medizin	SS 1976 LMU München
Staatsexamen	April 1982 in München
Erteilung der Approbation	Mai 1982
Promotion	Psychiatrische Klinik der LMU München; Fertigstellung im Februar 1983

München, 3.4.1985

Gabriele May

